

Equine recurrent uveitis treatment with deep scleral lamellar cyclosporine A implant

Warzecha M., Equine Health Center, Psucin and Veterinary Eye Clinic, Warsaw

Equine recurrent uveitis (ERU), also known as “moon blindness” is the most common cause of blindness in horses. This immune-mediated panuveitis is characterized by recurrent episodes of intraocular inflammation that lead to the subsequent loss of vision. The use of anti-inflammatory drugs is a standard therapy for ERU. It is however, a symptomatic treatment with limited efficacy. Cyclosporine A (CsA), with its ability to block the transcription and production of IL-2 and to decrease T cells response is an ideal candidate for treatment and prevention of uveitis recurrence. CsA delivered *via* sustained-release drug device is a new way to control ERU. However, intravitreal sustained-release CsA devices used previously caused serious side-effects e.g. retinal detachment, endophthalmitis and lens injury. Currently, implants are placed episclerally that minimizes and even eliminates complications resulted from intravitreal insertion of the device. In this paper a novel method of suprachoroidal CsA implants introduction was presented.

Keywords: ERU, suprachoroidal CsA implant.

Nawracające zapalenie błony naczyniowej oka, tzw. ślepoty miesięczna, jest najczęstszą przyczyną utraty wzroku u koni. Charakteryzuje się immunozależnym zapaleniem wnętrza gałki ocznej, które nawraca z różną częstotliwością.

Pomimo że nawracające zapalenie błony naczyniowej oka jest chorobą znaną od wieków i występującą na całym świecie,

Zastosowanie podtwardówkowego implantu cyklosporyny A w leczeniu nawracającego zapalenia błony naczyniowej oka u koni

Marta Warzecha

z Centrum Zdrowia Konia w Psucinie i Okulistycznej Przychodni Weterynaryjnej w Warszawie

nadal niejasna jest jej przyczyna oraz mechanizmy patofizjologiczne. Wcześniejsze badania potwierdziły, że jest to choroba autoimmunologiczna, powstała na tle nadwrażliwości późnej. Świadczy o tym obecność nacieków komórek jednojądrzastych z przewagą limfocytów T CD4⁺ oraz wysokich stężeń w oku interleukiny-2 (IL-2) oraz interferonu-gamma (IFN γ), wskazujących na udział limfocytów Th1 w rozwoju zapalenia. Choroba ta jest uważana za polietiologiczną. Ostatnio jako główny czynnik etiologiczny najczęściej wymieniana jest *Leptospira interrogans* serotyp *pomona*. Najnowsze badania potwierdzają również udział autoantygenów siatkówki: glikoproteiny nazwanej antygenem S (S-Ag) oraz międzysfotoreceptorowego białka wiążącego retinoid (interphotoreceptor-retinoid binding protein – IRBP), jako czynników wzbudzających odpowiedź autoimmunologiczną. Przypuszcza się, że proces autoimmunologiczny w oku może się rozpocząć, gdy dojdzie do uwolnienia niektórych autoantygenów, które w zdrowym oku są ukryte i nie mogą kontaktować

się z limfocytami, bądź wówczas, gdy ma miejsce modyfikacja zwiększająca ich immunogenność. Prawdopodobnie może to mieć też związek ze zwiększeniem ekspresji antygenów zgodności tkankowej klasy II (MHC II) na komórkach struktur gałki ocznej. Teoria ta zakłada, że pierwszy atak zapalenia naczyniówki wywołany jest przez czynnik zakaźny, natomiast nawroty wynikają z reakcji krzyżowej między antygenem egzogennym a autoantygenami (1, 2, 3). Inne badania wykazały, że po przejściu pierwszego ataku zapalenia naczyniówki antygen inicjujący to zapalenie (*Leptospira pomona*) pozostaje w ciele szklistym. Jego stała obecność jest przyczyną nawrotów zapalenia, co znajduje potwierdzenie w skuteczności witrektomii – usunięciu ciała szklistego (4). Wykazano też, że przeciwciała przeciwko *Leptospira pomona* reagują krzyżowo z antygenami śródbłonna rogówki i po aktywacji dopełniacza doprowadzają do jego uszkodzenia.

Zapalenie może dotyczyć przedniej części oka (tęczówka, ciało rzęskowe, przednia komora oka), tylnej części oka (naczyniówka, siatkówka, ciało szkliste) lub całej gałki ocznej (*panuveitis*). Przy zapaleniu przedniej części oka objawami klinicznymi są: bolesność gałki ocznej, łzawienie, kurcz powiek, obrzęk rogówki, przekrwienie i obrzęk spojówek (ryc. 1). Jest to bardzo bolesne dla zwierzęcia, jednak zmiany pozapalne są ograniczone i mają mniejsze znaczenie w upośledzeniu widzenia. Przy zapaleniu tylnej części oka objawy kliniczne są słabiej wyrażone. W badaniu gałki ocznej można stwierdzić degenerację lub/i odklejenie siatkówki, formowanie się zaćmy pozapalnej, nacieki zapalne oraz zmętnienie ciała szklistego z powodu przenikania białek i komórek zapalnych z naczyń siatkówki. Zmiany pozapalne tylnej części oka są przyczyną ślepoty (ryc. 2).

Doraźne leczenie nawrotów ślepoty miesięcznej jest nieswoiste i skierowane na ograniczanie zapalenia wewnątrzgałkowego oraz zwalczanie bólu towarzyszącego nawrotom. Obejmuje ono leczenie przeciwzapalne miejscowe oraz ogólne.



Ryc. 1. Zapalenie przedniego odcinka gałki ocznej, widoczny silny obrzęk spojówek, obrzęk i neowaskularyzacja rogówki

Miejscowo stosuje się kortykosteroidy i miodyriatyki w postaci kropli lub maści. Co 6–8 godzin do worka spojówkowego zakrapla się okulistyczne roztwory deksametazonu lub octanu prednizolonu. W przypadku dużego nasilenia zapalenia leki te można podać w postaci jednorazowej iniekcji podspojówkowej, co przyspiesza ich wchłanianie. Kortykosteroidy stosuje się po uprzednim wykluczeniu owrzodzeń rogówki, w przeciwnym wypadku należy zastosować preparaty z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Leczenie przeciwzapalne utrzymuje się przez 2–3 tygodnie po ustąpieniu objawów.

Mydriatyki ograniczają zapalenie w obrębie ciała rzęskowego oraz przeciwdziałają powstawaniu zrostów tylnych (tęczówkowo-soczewkowych). Do worka spojówkowego co 6–8 godzin zakrapla się 1% atropinę, aż do uzyskania pełnego rozwarcia źrenicy. Ogólnie co 24 godziny podaje się przez 7 dni dożylnie lub doustnie fenylbutazon. W niektórych przypadkach, gdy wykazano wysokie miano przeciwciał przeciwko *Leptospira pomona*, zalecana jest również antybiotykoterapia.

Leczenie zachowawcze jest mało skuteczne, gdyż nie ogranicza możliwości wystąpienia nawrotów. Ponowne wzburzenie zapalenia może być ograniczane poprzez miejscową immunosupresję limfocytów T.

Cyklosporyna A

Cyklosporyna A jest podstawowym lekiem immunosupresyjnym stosowanym w transplantologii do przedłużenia czasu przeżycia przeszczepów. Jest to cykliczny peptyd złożony z 11 aminokwasów. Cyklosporyna wiąże się z cyklofiliną, białkiem cytoplazmatycznym limfocytów T. Komplex cyklosporyna-cyklofilina wiąże kalcyneurynę, uniemożliwiając aktywację czynnika transkrypcyjnego NF-AT odpowiadającego za transkrypcję genu kodującego interleukinę 2. Dzięki temu lek hamuje proliferację aktywowanych limfocytów Th i Tc (5). Z tego względu cyklosporyna jest idealnym lekiem hamującym wystąpienie nawrotów ślepoty miesięcznej. Niestety, stosowanie cyklosporyny w postaci kropli lub maści do worka spojówkowego jest niewystarczające do osiągnięcia działania immunosupresyjnego wewnątrz gałki ocznej. Cyklosporyna jest związkiem hydrofobowym, co powoduje, że jej wchłanianie z powierzchni rogówki i spojówki jest bardzo ograniczone. Cyklosporyna stosowana w terapii ogólnej wykazuje toksyczność wobec nerek, wątroby oraz układu nerwowego. Ponadto stosowanie leku doustnie u dorosłego konia byłoby bardzo kosztowne. Są to powody, dla których ogólne stosowanie cyklosporyny u koni nie jest stosowane.



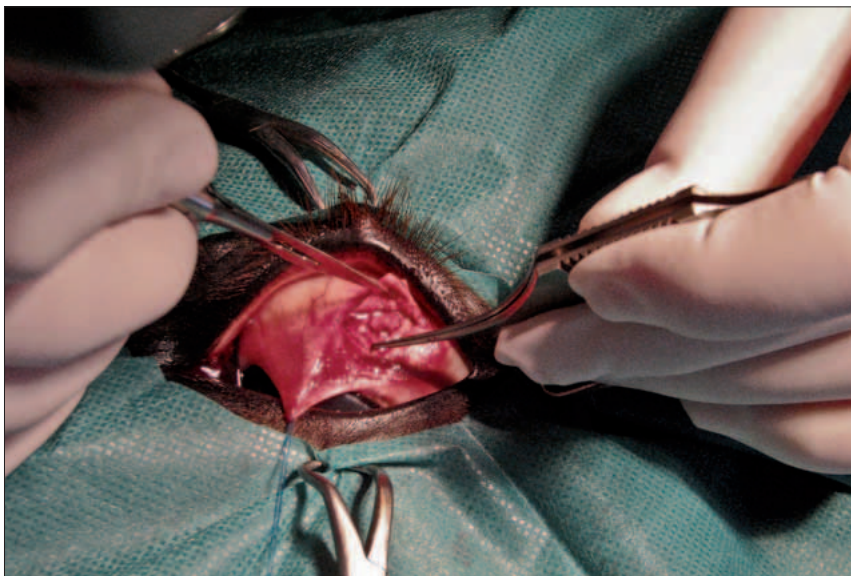
Ryc. 2. Gałka oczna po przejściu nawrotu ślepoty miesięcznej, widoczne zrosty tylne (tęczówkowo-rogowkowe) oraz zaćma pozapalna



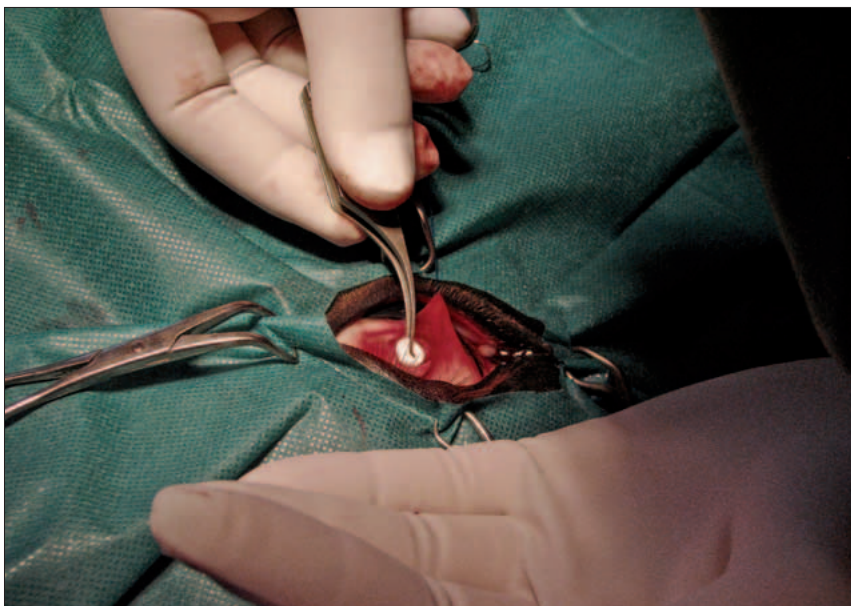
Ryc. 3. Podtwardówkowy implant cyklosporyny



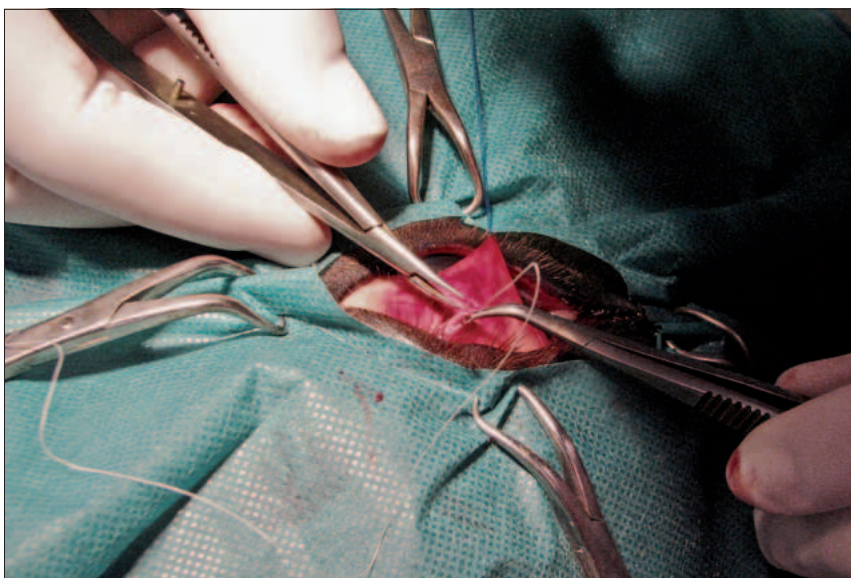
Ryc. 4. Przygotowanie pacjenta do zabiegu



Ryc. 5. Odpreparowany płat twardówki tworzy kieszonkę dla implantu



Ryc. 6. Ułożenie implantu pod twardówką



Ryc. 7. Zakładanie szwów na twardówce

Wymienione ograniczenia w stosowaniu cyklosporyny spowodowały, że lek ten w okulistyce zaczął być podawany w postaci długo uwalniającego się implantu (6, 7, 8). Pierwsze implanty cyklosporyny były przeznaczone do umieszczania wewnątrz komory ciała szklistego. Były one dobrze tolerowane, ale wystąpiły przypadki późnych następstw objawiające się odklejeniem siatkówki. Również umieszczanie implantu w komorze ciała szklistego, poprzez nacięcie pełnej grubości ściany gałki ocznej i częściową wtrektomię, łączyło się z ryzykiem uszkodzenia soczewki, wystąpienia zapalenia wewnątrzgałkowego i odklejenia się siatkówki. Obecnie używane są implanty podtwardówkowe (nazywane również nadnaczyniówkowymi), opracowane przez zespół naukowców z Uniwersytetu Północnej Karoliny w USA. Implant wielkości 6 mm (ryc. 3) zawiera 10% cyklosporynę w postaci proszku zatopionego w osłonce z polimeru alkoholu poliwinylowego. Umieszczany jest pomiędzy błoną naczyniową a twardówką.

Metoda umieszczenia implantu cyklosporyny

Zabieg przeprowadza się u koni z rozpoznany nawrotowym zapaleniem błony naczyniowej oka, które są w okresie remisji (minimum 4 tygodnie od ustąpienia objawów) lub zapalenie jest mało aktywne. Nie ma wskazań do stosowania implantu w trakcie aktywnego zapalenia naczyniówki, ponieważ cyklosporyna nie ma działania przeciwzapalnego oraz istnieje wysokie ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych. Pacjenci, u których zapalenie łatwo ustępowało po tradycyjnej terapii oraz u których jest zachowane widzenie są najlepszymi kandydatami do zabiegu.

Zabieg wszczepienia implantu przeprowadzany jest u zwierzęcia w znieczuleniu ogólnym złożonym (ryc. 4). Ponieważ zabieg jest bardzo bolesny oraz ze względu na konieczność unieruchomienia gałki ocznej, konieczna jest głęboka narkoza wziewna. Najpierw wykonywane jest 1 cm nacięcie spojówki twardówkowej w jej grzbietowo-bocznej części w celu wyeksponowania miejsca umieszczenia implantu. Za pomocą dwóch 7 mm prostopadłych cięć twardówki tworzy się kieszonkę uwidaczniającą naczyniówkę (ryc. 5). Cięcia te rozpoczynają się 8 mm od rąbka rogówki (*limbus corneae*), bocznie od przyczepu mięśnia prostego bocznego gałki ocznej. W kieszonce umieszczany jest implant (ryc. 6), w sposób umożliwiający jego kontakt z błoną naczyniową. Płat twardówki zamykany jest szwem węzłkowym (ryc. 7) nicią rozpuszczalną (6-0 Vicryl), a spojówka zszywana szwem ciągłym (5-0 Vicryl).

Po operacji przez 5 dni podaje się środki przeciwzapalne (fenylbutazon 500mg, *p.o.*, co 24 godziny). Miejscowo, do worka spojówkowego, stosowana jest maść antybiotykowa, co 12 godzin przez 10 dni oraz atropina w postaci 1% kropli do oczu, co 12 godzin przez 5 dni.

Po wygojeniu miejsca nacięcia twarówki przez kolejne 4 tygodnie podaje się miejscowo (do worka spojówkowego) preparaty kortykosteroidowe (deksametazon) oraz 2% cyklosporynę co 12 godzin. Leki te są konieczne, gdyż terapeutyczne stężenie cyklosporyny uwalnianej z implantu jest osiągane dopiero po około 30–45 dniach od zabiegu i w tym okresie istnieje ryzyko wystąpienia nawrotu choroby. Dzienna dawka leku uwalniana z implantu wynosi 2 µg cyklosporyny, a czas jego trwania oceniany jest na 5 lat.

Podsumowanie

W badaniach przeprowadzonych przez Gilgera i wsp. (8), u koni poddanych zabiegowi

stwierdzono prawie sześciokrotne zmniejszenie liczby nawrotów, z 0,544/miesiąc do 0,096/miesiąc. U 85% pacjentów została zachowana zdolność widzenia. U pozostałych 15% wystąpiły powikłania w postaci niekontrolowanego zapalenia wewnątrzgałkowego, jaskry, zaćmy i odklejenia siatkówki. Powikłania te nie miały wpływu na częstotliwość wystąpienia nawrotów.

Powyższe dane wskazują, że zastosowanie podtwardówkowego implantu cyklosporyny w świetle najnowszych badań dotyczących nawracającego zapalenia błony naczyniowej oka, wydaje się najbardziej obiecującą metodą zahamowania nawrotów tej choroby. Obecnie trwają również badania nad implantami zawierającymi inne leki immunosupresyjne – takrolimus lub rapamycynę.

Piśmiennictwo

1. Gilger B.C.: *Equine Ophthalmology*. Elsevier, 2005, s. 285-322.
2. Deeg C.G.: Ocular immunology in equine recurrent uveitis. *Vet. Ophthalmol.* 2008, **11**, Supplement 1, 61–65.

3. Paschalis-Jakubowicz K.: Nawracające zapalenie błony naczyniowej oka u koni-współczesne metody rozpoznawania i leczenia. *Życie Wet.* 2007, **82**, 591-596.
4. Frühauf B., Ohnesorge B., Deegen E., Boeve M.: Surgical management of equine recurrent uveitis with single port pars plana vitrectomy. *Vet. Ophthalmol.* 1998, **1**, 137-151.
5. Gołąb J., Jakóbsiak M., Lasek W., Stokłosa T. (red.): *Immunologia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2007, s. 464-465.
6. Gilger B.C., Malok E., Stewart T., Horohov D., Ashton P., Smith T., Jaffe G.J., Allen J.B.: Effect of an intravitreal cyclosporine implant on experimental uveitis in horses. *Vet. Immunol. Immunopath.* 2000, **76**, 239-255.
7. Gilger B.C., Malok E., Stewart T., Ashton P., Smith T., Jaffe G.J., Allen J.B.: Long-term effect on the equine eye of an intravitreal device used for sustained release of cyclosporine A. *Vet. Ophthalmol.* 2000, **3**, 105-110.
8. Gilger B.C., Salmon J.H., Wilkie D.A., Cruysberg L.P.J., Kim J., Hayat M., Kim H., Kim S., Yuan P., Lee S.S., Harrington S.M., Murray P.R., Edelhauser H.F., Csaky K.G., Robinson M.R.: A novel bioerodible deep scleral lamellar cyclosporine implant for uveitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006, **47**, 2596-2605

Lekarz wet. Marta Warzecha, Centrum Zdrowia Konia, Pscin, ul. Lipowa 37, 05-190 Legionowo