

Icke-allergisk eosinofil konjunktivit (NAEC)

– en ny sjukdom



Av OSMO KARI, docent i ögonallergologi, specialist i ögonsjukdomar, FEBO HUCS Hud- och Allergisjukhus, PB 160, 00029 HNS, Finland

Sammandrag

En eosinofil konjunktivit (non-allergic eosinophilic conjunctivitis, NAEC) utan allergi är ett rätt allmänt men föga känt besvär, som ofta förekommer tillsammans med torra ögon. Det är en motsvarighet till icke-allergisk eosinofil rhinit och astma. För konstaterande av sjukdomen behövs skrapcellprover från bindehinnan samt undersökningar för "dry eyes" och allergi. Majoriteten av patienterna är kvinnor i medelåldern eller äldre. Symptomen är de samma som vid en allergisk konjunktivit, men någon allergi kan inte påvisas. Vid behandlingen dämpas den eosinofila inflammationen initialt med glukokortikoid-antibiotika-ögon-droppar och behandlingen fortsätter med mastcellstabilisatorer och fuktande droppar en rätt lång tid. Som tilläggsbehandling behövs stundom korta kurer med kortikoiddroppar och ibland immunosuppressiv mediciner med lokala cyclosporin- och takrolimuspreparat för en längre tid. Långvarig behandling med uttorkande lokala antihistamindroppar är det skäl att undvika.

Inledning

Förekomsten av allergisk konjunktivit i Finland hos vuxna personer i arbetslivet är i stadsmiljö 15 % och på landsbygden 12 % (Heinonen m.fl. 1987). Patienterna har en ärftlig allergisk disposition och IgE-halten



Bild 1. Akut allergisk konjunktivit med utvidgade blodkärl och betydande bindehinneödem (kemos).

i serum är förhöjd. Då en luftburen allergen kommer i kontakt med det IgE som är bundet vid konjunktivans mastceller frigörs vasoaktiva mediatorer, som förorsakar allergisymptom (atopisk allergi). De vanligaste symptomen är klåda, brännande känsla, tårflöde och rodnad i bägge ögonen (Bild 1). Symptomen kan förekomma endast under pollentiden (akut atopisk konjunktivit) eller året runt (atopisk året runt konjunktivit). Eosinofili i konjunktivans skrapcellprov samt positiva hudprickprov och IgE-bestämning ur serum bekräftar diagnosen.

Denna artikel behandlar en eosinofil bindehinneinflammation som är oberoende av allergi (NAEC), och som först helt nyligen beskrivits i den anglosaxiska litteraturen (Saari m.fl. 2007, Kari m.fl. 2009 a,b,c). I fårska review-artiklar nämns denna sjukdom ännu inte (Bielory 2007, Hodges och Keane-Myers 2007, Leonardi m.fl. 2008). NAEC kan jämföras med redan länge kända icke-allergisk eosinofil snuva (Ponikau m.fl. 2003) och icke-allergisk astma (Walker m.fl. 1994).

Definition

NAEC kan definieras som en konjunktivit som pågår åtminstone en månad och är utan tecken på infektion eller atopisk allergi (negativa

hudprick-tester, inga allergenspecifika IgE-anti-kroppar i serum), men bindehinne cytologi visar eosinofiler minst 1+, då man använder semi-kvantitativ skala 1+ – 4+ (Kari 1988).

Hur vanlig är NAEC?

NAEC är en rätt vanlig ögonsjukdom och utgör 10-15 % av konjunktivit-patienter vid HUCS' Hud- och Allergisjukhus Ögonpoliklinik. Utförliga undersökningar om förekomsten har tills vidare inte gjorts. Den besvärar främst medelålders eller äldre personer, av vilka majoriteten är kvinnor. Symptomen är i stort sett liknande som vid IgE-överförd atopisk konjunktivit: klåda, rodnad, tårflöde, smolkkänsla och lindrig varbildning samt dessutom ofta torra ögon. En lindrig eller måttlig eosinofili i konjunktivan är ett typiskt fynd. I serum och i tårvätskan är specifika IgE-nivåer normala, och patienterna har varken atopiskt eksem, allergisk snuva eller astma. En del NAEC-patienter har samtidigt icke-allergisk eosinofil snuva, astma eller bägge.

Orsaksfaktorer

Orsaken till NAEC känner man lika lite till som orsakerna till icke-allergisk eosinofil snuva eller astma. Mykoplasma- och klamydiainfektioner fungerar ibland som utlösande faktorer. Vid ögoninfektioner orsakade av Stafylokokker, virus och *Chlamydia trachomatis* uppträder ibland långvarig eosinofil konjunktivit. Hos NAEC-patienter växer i bakterieodling från bindehinnan nästan alltid stafylokokker. Efter lokal eller systematisk antibiotikabehandling

kan eosinofilerna försvinna och också symptomen minska för en stund, men efter att behandlingen avslutats återkommer vanligen symptomen. Superantigener från stafylokocker kan få B-cellerna att på bindehinnan producera IgE och aktivera en eosinofil inflammation (Kari ym.1985). Dessutom kan hormonala förändringar (kvinnor i menopausålder) ha betydelse.

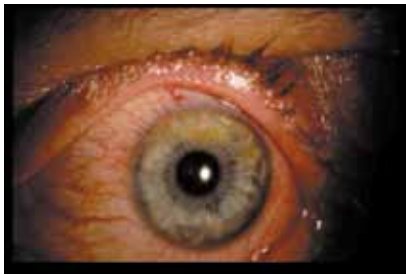


Bild 2. Rätt svår eosinofil konjunktivit utan allergi (NAEC), med torrt öga samtidigt.

Flera patienter har torra ögon förknippat med NAEC (Bild 2). Är det då fråga om orsak eller verkan? En torr slemhinna kan aktivera mastceller, som lockar till sig eosinofiler. Då många patienter med Sjögrens syndrom och torra ögon har en eosinofil konjunktivit utan tecken på allergi kan den eosinofila inflammationen ha en autoimmun bakgrund. Vid Sjögrens syndrom och i vissa andra autoimmunsjukdomar kan s.k. funktionella Th1-kemokin, CXCL10, framkomma kraftigare än vanligt både i serum och i vävnaderna. Det binds i CXCR3- receptorer och reglerar immunresponsen genom att locka och aktivera vita blodkroppar, såsom T-celler, eosinofiler och monocyter (Lee ym. 2009). Eosinofiler förekommer också vid konjunktivas cellförmedlade allergiska reaktioner (typ IV) (Fukushima m.fl. 2006).

Samspelet mellan eosinofilerna och mastcellerna

Grundvalen för den kroniska eosinofila inflammationen på bindehinnan är en aktiv växelverkan mellan eosinofiler och mastceller. Hos NAEC- patienter är aktiveringsgra-

den hos bindehinnans mastceller större än hos kontrollpatienter, men mindre än hos patienter med atopi (Kari m.fl. 2009 c). Dessa celler verkar effektivt tillsammans och reglerar varandra (Kobayashi m.fl. 2002, Lorentz m.fl. 2007). Eosinofila leukocyter vandrar från benmärgen till blodet och till det inflammerade området lockade av adhesionsmolekylerna hos blodkärlens aktiverade endotelceller (Kari m.fl. 1997). Eosinofilerna rör sig genom blodkärlens väggar, och stannar kvar i vävnaden främst i närheten av blodkärlen (Papakosta m.fl. 2009).

Aktiverade T-celler är karakteristiska för astma och andra sjukdomar förknippade med astma, och producerar tillväxtfaktorer för eosinofiler, såsom interleukin-5 (IL-5). En riklig förekomst av lymfocyter vid sidan av eosinofiler är ett konstant fynd vid bindhinneecytologin. En kraftig förekomst av eosinofili och IL-5 hänför sig dock inte enbart till astma, snuva och atopiska hudutslag utan också till akut och kronisk allergisk konjunktivit (Bild 1), kronisk atopisk keratokonjunktivit och vårkonjunktivit (keratoconjunctivitis vernalis). Eosinofilerna är centrala inflammationsceller både i luftvägarna och bindehinnan oberoende av om bakgrunden är en atopisk reaktion eller ej (Johansson m.fl. 2004). Hos patienter med året runt allergisk konjunktivit (positiv hud-pricktest) hade 43% eosinofiler på bindehinnan och patienterna med säsongbetonad allergi 25% (Dart m.fl.1986). Om hudprickprovet var negativt hade hos konjunktivitpatienter 13% eosinofiler på bindehinnan, medan hos friska kontrollpatienters bindehinna detta förekom hos 6% (Kari och Haahntela 1992). Också hos normala ögon kan stafylokockers antigener och lokalt IgE från B-celler vara en bidragande orsak till förekomsten av eosinofiler också på icke-allergiska och symptomfria patienters bindehinna.

Bakgrunden till kronisk eosinofili är en fördröjd celldöd, apoptos (Simon och Alman 1999). Därav följer att inflammationscellerna dröjer kvar på slemhinnan, alltså

en kronisk inflammation, som har samband med strukturförändringar i epitelet (ärrbildning, förtjockning och ställvis förtunning) och sålunda en förlängning av symptomen (Powe m.fl. 2009). Vid kronisk allergisk konjunktivit förekommer en märkbar förtjockning av epitelet, som förekommer lite lindrigare också vid den eosinofila konjunktivit, som är oberoende av allergi, då fynden jämförs med friska kontrollpersoner (Kari m.fl. 2009 c).

Differentialdiagnostik

NAEC skiljer sig från allergisk konjunktivit (Bilder 1 och 2) genom sitt upphov, långvarighet, symptomens intensitet och mängden eosinofiler. En kronisk allergisk konjunktivit och NAEC är rätt lika varandra beträffande symptomen och hur de tar sig uttryck. Den största skillnaden är avsaknad av konstaterad allergi hos NAEC-patienter, samt deras högre ålder och övervägande kvinnligt kön (Tabell 1). Atopisk blefaro/keratokonjunktivit (ABC) är en svår och kronisk allergisk ögonsjukdom, där majoriteten av patienterna är pojkar och män. Typiskt för ABC är ett svårt och kroniskt hudexcem förenat med intensiv klåda. Standardfyndet i ögonen är Staphylococcus aureus, som kan förorsaka en allvarlig hornhinneinfektion. Vårkonjunktivit (keratoconjunctivitis vernalis, VKC) är en svår och långvarig allergisk sjukdom, som främst drabbar pojkar. Ett typiskt fynd är jättepapiller på övre ögonlocken, som består av eosinofila granulom.

Motsvarande mindre förändringar kan också ses vid limbus (limbal keratoconjunctivitis vernalis). Vid VKC kan också svåra keratiter och ulcus förekomma.

Vid differentialdiagnostiken av NAEC bör man beakta övriga sjukdomar som ger kroniska ögonsymptom, såsom seborrhoidisk ögonlocksinflammation (blefarit), kronisk stafylokockinfektion vid ögonlocksranden, meibomit (inflammation av ögonlockets bakre rand) (Driver och Lemp 1996) samt ögonrosacea. Inflammationer på ögonlocksranden och cornea är inte typiska för NAEC,

Fynd och symptom	Allergisk	NAEC
Atopi/Allergi	ja	nej
Prick-test eller IgE	positiv	negativ
Eosinofili på konjunktiva	+ -- +++++	+ -- ++
Ålder	majoriteten unga	majoriteten medelålders
Kön	ingen skillnad	majoriteten kvinnor
Början	snabb	långsam
Duration	kortvarig, säsongbetonad	kronisk
Övriga sjukdomar	i allmänhet inte	reuma, hypotyreos, rosacea
Visus	påverkas ej	påverkar ibland
Klåda	+++	+
Rodnad	+ -- +++	+ -- ++
Tårflöde	++	+
Varbildning	++	+
Ljuskänslighet	+	-
Bindhinnsvullnad	++	sällan
Papillär hypertrofi	++(+)	±
Follikler	+	+(+)
Smolkkänsla	+	++(+)
Torra ögon	nej	ofta

Tabell 1. Fynd och symptom vid allergisk konjunktivit och eosinofil konjunktivit utan allergi (NAEC)

och kan lätt uteslutas vid differentialdiagnostiken.

NAEC är vanligen en lindrig sjukdom, men kan också vara allvarlig. En illa behandlad konjunktivit kan förorsaka vävnadsdestruktion och ärrbildning (Letko m.fl. 2002). Då kan den påminna om en svår atopisk keratokonjunktivit eller vårkonjunktivit (Bonini m.fl. 2003). Till långvarig NAEC hör irritation av epitelet och metaplasi såsom en ökning av bägarceller, ackumulering av kollagen och degenerativa förändringar (Kari m.fl. 2009 c). Även en lindrig NAEC kan medföra olägenhet för patienten, då den ofta är förknippad med torra ögon, som avsevärt kan försämra livskvaliteten (Kari m.fl. 2009 c). En cytologisk undersökning är till hjälp vid differentialdiagnostiken, då förutom inflammationen också följsjukdomar, såsom torra ögon, kan uppdagas.

Behandling

Målsättningen vid behandlingen av NAEC är att dämpa den eosinofila inflammationen, därför att det är fråga om en destruktiv inflammation. Om inflam-

mationen inte behandlas kan det leda till strukturella förändringar i bindehinnan och att symptomen drar ut på tiden. Ackumulering av kollagen i bindehinnan (ärrbildning) och att den normala strukturen delvis försvinner kan leda till ett bestående torrt öga. Behandlingen inleds med hydrokortison-droppar 1-2 veckor och därefter fortsätter man med mastcellstabiliserande droppar (helst utan tillsatser) såsom kromoglikat, nedokromil och lodoxamid (Tabell 2). Ibland använder man icke-steroidala anti-inflammationsdroppar såsom (diklofenak- eller ketorolakdroppar). Man kan få hjälp av antihistamindroppar, men det är skäl att undvika långvarig användning av dessa p.g.a. sina egenskaper att göra ögonen torra. Perioder av försämring behandlas med kortvariga kurer (1-2 veckor) av hydrokortison-droppar. I svåra fall, då man inte klarar sig utan kontinuerlig kortikosteroidmedicinering, har vi använt cyklosporin-droppar, vilka också är effektiva vid cellförmedlade (icke IgE-förmedlade, fördröjda, typ IV) allergiska reaktioner (Fukushima m.fl. 2006).

Takrolimus-salva som används vid atopiskt excem på ögonlocken minskar mängden eosinofiler på konjunktiva (Virtanen m.fl. 2006). Vi har prövat denna behandling med framgång på en del NAEC-patienter med svåra symptom. Vanligen behöver NAEC-patienterna behandling i månader, ofta flera år.

Diskussion

Den sjukdom som här beskrivs är tidigare föga känd. Vi tror att det är fråga om en ögonmotsvarighet till icke-allergisk eosinofil snuva och astma. Speciellt intresse har den "dry eye" rönt, som är förknippad med NAEC. Eosinofili i konjunktivan kommer fram då man undersöker cellprov från bindehinnan. Utan cytologi och allergitester kan diagnosen inte bekräftas. Ny teknologi erbjuder nya icke-invasiva undersökningsmöjligheter in vivo, såsom undersökning av konjunktivan med hjälp av konfokal laser-skanning mikroskopi (Wakamatsu m.fl. 2009). Det är fråga om en ny experimentell metod, som kräver dyra investeringar i apparatur och mycken erfarenhet. Tårvätskans markens vid eosinofil inflammation lämpar sig inte heller som rutinundersökning p.g.a. sin besvärlighet, och är inte heller lika tillförlitlig som cytologin.

Behandling	Allergisk	Oberoende av allergi
Antibioter	Nej	Initialt
Kortvarig kortison/kortis. antib.	I allmänhet inte	I början/symptomen kvarstår
Antihistaminer	Ja	Nej eller kortvarigt
Mastcell-stabilisatorer	Ja	Ja
Vasokonstriktiva	I allmänhet inte	Nej
Smörjande droppar	Nej	Vid behov
Desensibiliseringsbehandling	Vid behov	Nej
Icke-steroidala (NSAID)	Sällan	Vid behov
Immunosuppressiva (cyklosporin, takrolimus)	Nej	Vid behov
Behandlingstid	Vanligen kortvarig	Långvarig

Tabell 2. Schema för lokal behandling av eosinofil konjunktivit

Slutligen

Vid alla eosinofila sjukdomar bör man snabbt få kontroll över inflammationen och symptomen initialt med lokal eller systematisk kortikosteroidbehandling, som effektivt dämpar den eosinofila inflammationen. Därefter söker man efter en lämplig periodvis behandling, med vilken man förhindrar perioder av försämring och håller dem under kontroll. Vid upprätthållande behandling är det skäl att använda behandlingar som ersätter kortikosteroider för att minska på biverkningarna (Tabell 2).

Diagnosen på eosinofil konjun-

kivit utan allergi samt inledande av behandlingen kan göras baserat på klinisk fynd. En bekräftelse av NAEC-diagnosen förutsätter cytologiska undersökningar av ögats bindehinna och allergitester, såsom hudprick-tester, som det är skäl att utföra i synnerhet om symptomen varar i flera veckor eller månader.

*Översättning: Henrik Teir
Denna artikel har publicerats på finska i majnumret av den medicinska tidskriften Duodecim i Finland*

Litteratur: www.ofthalmolog.com ■

Litteratur

- Bielory L. Differential diagnosis of conjunctivitis for clinical allergist-immunologists. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 105-115.
- Bonini S, Lambiase A, Sgrulletta R, Bonini S. Allergic chronic inflammation of the ocular surface in vernal keratoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3: 381-387.
- Dart JK, Buckley RJ, Monnickendan M, Prasad J. Perennial allergic conjunctivitis: definition, clinical characteristics and prevalence. A comparison with seasonal allergic conjunctivitis. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1986; 105: 513-520.
- Driver PJ, Lemp MA. Meibomian gland dysfunction. *Surv Ophthalmol* 1996; 40: 343-367.
- Fukushima A, Yamaguchi T, Ishida W, Fukata K, Liu FT, Ueno H. Cyclosporin A inhibits eosinophilic infiltration into the conjunctiva mediated by type IV allergic reactions. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006; 34: 347-53.
- Heinonen OP, Horsmanheimo M, Vohlonen I, Terho EO. Prevalence of allergic symptoms in rural and urban populations. *Eus J Respir Dis* 1987; 71 (Suppl. 152): 64-69.
- Hodges MG, Keane-Myers AM. Classification of ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 424-428.
- Johansson SGO, Bieber T, Dahl R et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-836.
- Kari O, Salo OP, Björkstén F, Backman A. Allergic conjunctivitis, total and specific IgE in the tear fluid. *Acta Ophthalmol Scand* 1985; 63: 97-99.
- Kari O. Atopic conjunctivitis. A cytologic examination. *Acta Ophthalmol* 1988; 66:381-386.
- Kari O, Turunen JP, Laitinen T, Haahtela T, Vesteninen E. Adhesion molecules are expressed both in atopic and non atopic conjunctivitis. *All Clin Immunol Int* 1997; Suppl. No. 4.
- Kari O, Haahtela T. Conjunctival eosinophilia in atopic and non-atopic external eye symptoms. *Acta Ophthalmol* 1992; 70: 335-340.
- Kari O, Peltonen S, Saari JM, Kari M, Peuravuori H, Saari KM. GIIAPLA2 content of tears in non-allergic eosinophilic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol* 2009 a; 87: 237-238.
- Kari O, Määttä M, Tervahartiala T, Peltonen S, Kari M, Hagström J, Sorsa T, Saari M, Haahtela T. Tear fluid MMP-8 concentration is elevated in non-allergic eosinophilic conjunctivitis and correlates with conjunctival inflammatory cell infiltration. *Graefe Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009 b; 247: 681-686.
- Kari O, Haahtela T, Laine P, Turunen JP, Kari M, Sarna S, Laitinen T, Kovanen PT. Cellular characteristics of non-allergic eosinophilic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol* 2010 c; 88: 245-250.
- Kobayashi H, Gleich GJ, Butterfield JH, Kita H. Human eosinophils produce neurotrophins and secrete nerve growth factor on immunological stimuli. *Blood* 2002; 99: 2214-2220.
- Lee EY, Lee EZ, Song YW. CXCL10 and autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 379-383.
- Leonardi A, Motterle L, Bortolotti M. Allergy and the eye. *Clin Exp Immunol* 2008; 153 Suppl: 17-21.
- Letko E, Bhol K, Colon J, Foster CS, Ahmed AR. Biology of interleukin-5 in ocular Cicatricial pemphigoid. *Graefe Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240: 565-569.
- Lorentz A, Hoppe J, Worthmann H, Gebhardt T, Hesse U, Bienenstock J, Bischoff SC. Neurotrophin-3, but not nerve growth factor, promotes survival of human intestinal mast cells. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 301-308.
- Papakosta D, Manika K, Kyriazis G, Kontakiotis T, Gioulekas D, Polyzoni T, Bouros D, Patakas D. Bronchoalveolar lavage fluid eosinophils are correlated to natural killer cells in eosinophilic pneumonias. *Respiration* 2009; Feb 21 [Epub ahead of print]
- Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Gaffey TA, Tarara JE, Kita H. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: is the histopathology similar to asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 877-882.
- Powe DG, Keightley A, Chester M, Sisson M, Jones NS. Mucosal thickening in allergic and idiopathic rhinitis mucosa and its probable mechanism. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103: 14-9.
- Saari KM, Kari O, Haahtela T. Nonallergic eosinophilic conjunctivitis. *Expert Rev Ophthalmol* 2007; 2: 381-333.
- Simon HU, Alman R. Regulation of eosinophils apoptosis: transduction of survival and death signals. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 118: 7-14.
- Wakamatsu TM, Okada N, Kojima T, Matsumoto Y, Ibrahim O, Dogru M, Adan E, Fukagawa Katakami C, Tsubota K, Shimazaki J, Fujishima H. Evaluation of conjunctival inflammatory status by confocal scanning laser microscopy and conjunctival brush cytology in patients with atopic keratoconjunctivitis (AKC). *Mol Vis* 2009; 15: 1611-1619.
- Walker C, Bauer W, Braun RK, Menz G, Braun P, Schwarz F, Hansel TT, Vlliger B. Activated T cells and cytokines in bronchoalveolar lavages from patients with various lung diseases associated with eosinophilia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1038.1048.
- Virtanen HM, Reitano S, Kari M, Kari O. Effect of 0.03% tacrolimus ointment on conjunctival cytology in patients with severe atopic blepharoconjunctivitis: a retrospective study. *Acta Ophthalmol* 2006; 84:693-695