

ОЦЕНКА НА СУБЕКТИВНАТА СИМПТОМАТИКА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДЕФИЦИТ НА ЛИМБАЛНИ СТВОЛОВИ КЛЕТКИ

Зарка Стойчева¹, Яна Манолова², Йордан Йорданов³, Бинна Ненчева^{1,4}

¹СБОБАЛ – Варна

²Катедра по очни болести и зрителни науки, Факултет по медицина,
Медицински университет – Варна

³Факултет по обществено здраве и здравни грижи,
Университет „Проф. д-р Асен Златаров“ – Бургас

⁴Катедра по физиотерапия, рехабилитация, морелечение и професионални заболявания,
Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Варна

EVALUATION OF SUBJECTIVE SYMPTOMATOLOGY IN PATIENTS WITH LIMBAL STEM CELL DEFICIENCY

Zarka Stoycheva¹, Yana Manolova², Yordan Yordanov³, Binna Nencheva^{1,4}

¹Specialized Eye Hospital, Varna

²Department of Ophthalmology and Visual Science, Faculty of Medicine,
Medical University of Varna

³Faculty of Public Health, Burgas University „Prof. Dr. Asen Zlatarov”

⁴Department of Physiotherapy, Rehabilitation, Thalassotherapy and Occupational Diseases,
Faculty of Public Health, Medical University of Varna

Адрес за кореспонденция:

Зарка Стойчева
СБОБАЛ Варна
ул. Дохран 15
Варна 9000
e-mail: stoycheva.zarka@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Въведение: Пациентите, които страдат от дефицит на лимбални стволови клетки, имат разнообразни симптоми, вариращи от трудно зарастващи епителни дефекти и рецидивиращи роговични ерозии, до васкуларизация и конюнктивизация на роговицата, намалена зрителна острота, фотофобия, чувство за чуждо тяло, съзрване, блефароспазм и рецидивиращи епизоди на болка.

Целта на настоящата разработка е да се направи оценка на субективната симптоматика при пациенти с дефицит на лимбални стволови клетки.

Материал и методи: В проучването са включени 64 пациенти с дефицит на лимбални стволови клетки, на които чрез въпросник са оценени субективните признаци болка, фотофобия, зачервяване, съзрване. Резултатите са обработени с SPSS v. 20 for Windows, като са използвани вариационни, сравнителни и корелационни анализи.

Резултати и обсъждане: Независимо от вида на заболяването, болката е важна част от дискомфорта на пациентите и оказва влияние върху психоемоционалното им състояние. Най-добро повлияване на болката при пациенти с дефицит на лимбални стволови клетки установихме при очните заболявания – птериgium и псевдоптериgium, инфекции, кератити, вернален кератоконюнктивит, носенето на контактни лещи, сухото око, ятрогенните фактори и очните операции. Значителната част от пациентите (61%) се оплакват от фотофобия при липса на светлина или средна осветеност. След проведеното лечение техният дял намалява на 15.6%. В нашата извадка преди лечение 54,7% от пациентите се оплакват от умерено до тежко зачервяване. След лечението процентът пада на 9,4%. При 59,4% зачервяването липсва или е леко изявено. Преди лечение най-тежко е зачервяването при пациентите с химични/термични изгаряния (44,4%), следвани от тези с травми (34,5%). Появата на секрет не се изменя съществено, което според нас се дължи на преместването на пациентите от групата на тези с гноевиден секрет в предходната група, тоест с поява само на бистър секрет.

Извогу: Оценката на субективната симптоматика и зрителната функция при пациентите с дефицит на лимбални стволови клетки показва, че в най-голяма степен влияние оказва болката, следвана от фотофобията, които след провеждането на лечение с трансплантация на амниотична мембрана намаляват значително, като симптоматиката е сведена до минимална изява.

Ключови гуми: субективна симптоматика, болка, фотофобия, зачервяване, съзрзене

Address for correspondence:

Zarka Stoycheva
Specialized Eye Hospital varna
15 Doyran St
9000 Varna
e-mail: stoycheva.zarka@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Patients suffering from limbal stem cell deficiency have a variety of symptoms ranging from hard-to-heal epithelial defects and recurrent corneal erosions to corneal vascularization and conjunctivalization, reduced visual acuity, photophobia, foreign body sensation, tearing, blepharospasm, and recurrent episodes of pain.

Aim: The aim of the present study is to evaluate subjective symptoms in patients with limbal stem cell deficiency.

Materials and Methods: The study included 64 patients with limbal stem cell deficiency, whose subjective signs of pain, photophobia, redness, tearing were evaluated using a questionnaire. The results were processed with SPSS v. 20 for Windows using variation, comparison and correlation analyses.

Results and Discussion: An important part of the discomfort of patients, regardless of the type of the illness, is the pain that affects their psycho-emotional state. The best pain response was found in eye diseases, wearing contact lenses, dry eye, iatrogenic factors and eye surgery. A significant part of the patients (61%) complained of photophobia in the absence of light or medium illumination. After being treated, the percentage dropped to 15.6%. In our sample, before treatment, 54.7% of the patients complained of moderate to severe redness. After the treatment, this number fell to 9.4%. In 59.4% of the individuals redness was missing or slightly present. Prior to treatment, the most severe redness was found in patients with chemical/thermal burns (44.4%) followed by those with injuries (34.5%). The appearance of secretion did not change significantly, which we think is due to the relocation of the patients from the group of those with a puruloid secretion to the previous group, that with the appearance of clear secretion only.

Conclusion: The assessment of subjective symptomatology and visual function in patients with limbal stem cell deficiency showed that the greatest effect was observed in pain followed by photophobia, which was greatly reduced after treatment with amniotic membrane transplantation and the symptoms were minimized as well.

Keywords: subjective symptoms, pain, photophobia, redness, tearing

ВЪВЕДЕНИЕ

Лимбалните стволови клетки представляват непостоянна клетъчна популация с висок пролиферативен потенциал. Те осигуряват ефективна регенерация на епитела на роговицата и зарастване на роговични дефекти по време на травма (1-6). Лимбалните стволови клетки не експресират типичните за диференцираните роговични епителни клетки маркери (7). През 1971 г. Davanger и Evensen (8) са първите, които описват локализацията на лимбалните стволови клетки. Те се разполагат в палисадите на Vogt, които представляват серия от радиерно ориентирани фиброваскуларни повлекла. Могат да се наблюдават с помощта на биомикроскоп в областта на лимба. Най-добра е визуализацията им в горния и долен квадрант, където са протектирани от клепачите (9-11). През 2005 г. Dua и сътр. съобщават, че на базата на хистологични изследвания в зоната на лимба стволови клетки се откриват и в лимбалните епителни крипти (12,13). Това са солидни повлекла от клетки, които се простират периферно или

INTRODUCTION

Limbal stem cells are a non-permanent cell population with high proliferative potential. They provide effective regeneration of corneal epithelium and corneal wound healing (1-6). Limbal stem cells do not express the characteristic markers of differentiated corneal epithelial cells (7). In 1971, Davanger and Evensen (8) were the first to describe the localization of the limbal stem cells. They are located in the Vogt palisades, which are a series of radially oriented fibroblasts. They can be observed during a slit lamp examination in the limb area. They are more prominent and better observed in the lower and upper quadrants, where they are protected by the eyelids (9-11). In 2005, Dua et al. reported that on the basis of histological examinations of the human limbus, stem cells were also found in a structure they termed limbal epithelial crypt (12, 13). These consist of a solid cord of cells extending peripherally or circumferentially. They extend peripherally from the limbal palisades. They express the characteristic for stem cell markers cytokeatin (CK) 14 and adenosine triphosphate binding transport protein G2 (ABCG2) (14,15).

циркумферентно от периферния край на лимбалните палисади. Те експресират клетъчните маркери цитокератин (СК) 14 и аденозин трифосфат-свързващ касетен транспортен протеин G2 (ABCG2) (14,15), характерни за стволовите клетки.

Лимбалните стволови клетки се самообновяват и дават началото на бързо делящи се транзитивно амплифициращи се клетки. Те преминават определен брой деления, докато се превърнат в терминални (постмитотични) диференцирани клетки на роговичния епител. Процесът на непрекъснато излющване на тези клетки от очната повърхност чрез слъзния филм в норма по време на мигателните движения стимулира деленето на епителните клетки, миграцията и диференциацията им (16).

При определени патологични състояния лимбалните стволови клетки не са в състояние да функционират адекватно – да пролиферират и да се диференцират чрез възможностите си за делене, с което да поддържат роговичния интегритет (17,18). Те са или с намален общ брой, или с абнормна клетъчна функция. Това състояние е известно като дефицит на лимбални стволови клетки.

Пациентите, които страдат от дефицит на лимбални стволови клетки, имат разнообразни симптоми, вариращи от трудно зарастващи епителни дефекти и рецидивиращи роговични ерозии до васкуларизация и конюнктивизация на роговицата, намалена зрителна острота, фотофобия, чувство за чуждо тяло, съзрзене, блефароспазм и рецидивиращи епизоди на болка.

Целта на настоящата разработка е да се направи оценка на субективната симптоматика при пациенти с дефицит на лимбални стволови клетки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В проучването са включени 64 пациенти с дефицит на лимбални стволови клетки, на които чрез въпросник са оценени субективните признаци болка, фотофобия, зачервяване, съзрзене. Резултатите са обработени с SPSS v. 20 for Windows, като са използвани вариационни, сравнителни и корелационни анализи.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от нашето проучване показват важната роля на лечението на лимбалната инсуфициенция, като състоянието, предвид своята етиология, често е свързано с възникване на усложнения, забавено възстановяване и риск от настъпване на пълна слепота. Изследването на субективната симптоматика е важна част от процеса на лечение. Тя е от значение за качеството на живот на пациентите и в последните години заема преден план и започва да се изследва в почти всички области на медицината. Важна част от дискомфорта на пациентите, независимо от вида на заболяването, е болката, която оказва влияние върху психоемоционалното им състояние. В нашето изследване преди провеждане на лечението основната част от пациентите се оплакват от умерена болка (43,8%), а 17,2% посочват, че изпитват постоянна тежка болка. След проведеното лечение при по-голямата част от пациентите болката е значително

Limbal stem cells regenerate and give rise to rapidly dividing transiently amplifiable cells. They pass a certain number of divisions until they become terminal (post-mitotic) differentiated corneal epithelial cells. The process of continuous sloughing off of these cells from the eye surface through the normal tear film during blinking stimulates epithelial cell division, migration, and differentiation (16). In certain pathological conditions, the limb stem cells are unable to function properly. They are unable to proliferate and differentiate correctly to maintain corneal integrity (17,18). They are either reduced in number or with abnormal cell function. This condition is known as a limbal stem cell deficiency.

Patients suffering from limbal stem cell deficiency have a variety of symptoms ranging from difficult-to-heal epithelial defects and recurrent corneal erosions to corneal vascularization and conjunctivalization, reduced visual acuity, photophobia, foreign body sensation, tearing, blepharospasm and recurrent episodes of pain.

AIM

The aim of the present study is to evaluate subjective symptoms in patients with limbal stem cell deficiency

MATERIALS AND METHODS

The study included 64 patients with limbal stem cell deficiency, whose subjective signs of pain, photophobia, redness, tearing were evaluated using a questionnaire. The results were processed with SPSS v. 20 for Windows using variation, comparison and correlation analyses.

RESULTS AND DISCUSSION

The results of our study show the important role of limbal stem cell deficiency treatment with the condition being, according to its etiology, often associated with complications, delayed recovery and with a risk of complete blindness. Investigating subjective symptoms is an important part of the treatment process. It is of importance to the quality of life of patients and in recent years has taken the forefront. It is being explored in almost all areas of medicine. An important part of the discomfort of patients, regardless of the type of the illness, is the pain that affects their psycho-emotional state. In our study prior to treatment, the majority of patients complained of moderate pain (43.8%) and 17.2% reported experiencing severe pain. After the treatment, the pain was significantly reduced in most patients, with those with constant minor pain (35.9%) being predominant and in those who complained of moderate pain initially it was reduced to 14.1% after the treatment. In the group of patients with persistent severe pain, the decrease was almost threefold, with 6.3% indicating that they retained their original condition. Of major importance for the pain control, besides the treatment provided, is also the aetiology of the condition, where we found that, except for pterygium and wearing contact lenses, there was a high relative share of the patients experiencing moderate pain and there was no lack of such with permanent severe pain, especially among those with trauma and chemical/thermal burns. After the treatment, we found that this symptom was improved, with moderate and persistent severe pain disappearing in most patients and, in others, their frequency was significantly reduced. Of interest was only one patient with an idiopathic factor in whom the pain was moderate before treatment, but after the treatment it evolved to constantly severe. The best response to pain was found in patients with the following ophthalmologic

намалена, като преобладават тези с постоянна лека болка (35,9%), а при пациентите, които са се оплаквали от умерена болка в началото, тя е редуцирана до 14,1% след проведеното лечение. В групата на пациентите с постоянно тежка болка намалението е почти три пъти, като 6,3% са посочили, че са запазили първоначалното си състояние. Основно значение за контрола на болката, освен провежданото лечение, има и етиологията на състоянието, където установихме, че с изключение на пterygium и носенето на контактни лещи, при всички пациенти се наблюдава висок относителен дял на тези с умерена болка, като и не липсват такива с постоянно тежка болка, особено при пациентите с травми и химични/термични изгаряния. След провеждане на лечението установихме, че се наблюдава подобрене на този симптом, като при повечето пациенти изчезва умерената и постоянно тежка болка, а при други тяхната честота е значително намалена. Интерес представлява само един пациент с идиопатичен фактор, при който преди лечение болката е била умерена, но след лечението тя е еволуирала до постоянно тежка. Най-добро повлияване на болката установихме при пациентите с очните заболявания – пterygium и псевдопterygium, инфекции, кератити, вернален кератоконюнктивит, пациентите, носещи контактни лещи, със синдром на сухото око, и очните операции.

Фотофобията е вторият фактор от субективната симптоматика, който оказва влияние върху качеството на живот на пациентите. Значителната част от пациентите (61%) се оплакват от фотофобия при липса на светлина или средна осветеност. След проведеното лечение техният дял намалява на 15,6%. Според етиологичните фактори най-висока честота на фотофобията в най-тежката група (при липса на светлина) се наблюдава при пациентите с химични/термични изгаряния (55,6%), както и при тези с травми (41,4%). При втората най-тежка група (фотофобия при средна осветеност) при пациентите със системни заболявания (диабет) имаме 58,3%. След провеждане на терапията се установява значително подобряване на резултатите при всички пациенти, дори и при тези с фотофобия при средна осветеност или липса на светлина. При пациентите с химически изгаряния относителният дял на тези, които се оплакват от фотофобия при липса на светлина, намалява 5 пъти и достига 11,1%. При тези с травма намалява 6 пъти (6,9%). Пациентите с диабет, които преди лечението показват най-висок процент на фотофобия при средна осветеност, след лечението намаляват два пъти и достигат 25%. При пациентите, изложени на UV радиация, се постига 76,9% липса на този фактор, а при тези с пterygium липсата му е на 100%. При останалите пациенти преобладава фотофобията само при силна светлина или на дневна светлина.

Зачервяването е друг субективен фактор, който по-скоро е свързан с естетичния вид и може да не предизвиква дискомфорт, както болката, фотофобията или сълзенето. В нашата извадка преди лечение 54,7% от пациентите се оплакват от умерено до тежко зачервяване. След лечението процентът пада на 9,4%. При 59,4% зачервяването липсва или е леко изявено. Преди лечение най-тежко е зачервяването при пациентите с химични/термични изгаряния (44,4%), следвани от тези с травми (34,5%). При всички останали

problems – pterygium and pseudoptyerygium, infections, keratitis, vernal keratoconjunctivitis, patients wearing contact lenses, with dry eye syndrome and ophthalmologic surgeries.

Photophobia is the second subjective symptom that affects the quality of life of patients. A significant proportion of patients (61%) complain of photophobia in the absence of light or in medium light. After the treatment, their share decreased to 15.6%. According to etiological factors, the highest incidence of photophobia in the group with most severe complications (photophobia in the absence of light) was observed in patients with chemical/thermal burns (55.6%) as well as in those with trauma (41.4%). In the second most severe group (photophobia at medium illumination) in patients with systemic diseases (diabetes) we have 58.3%. Subsequent treatment showed a significant improvement in the outcomes in all patients, even those with photophobia in low light or lack of light. In patients with chemical burns, the relative proportion of those who complained of photophobia in the absence of light decreased five times and fell to 11.1%. In those with trauma it decreased 6 times (6.9%). Patients with diabetes who show the highest percentage of photophobia at medium illumination before treatment, decreased twice after treatment and this number fell to 25%. In patients exposed to UV radiation, 76.9% of this factor is absent, and in those with pterygium it is 100%. In other patients, photophobia is predominant only in high light or daylight.

Redness is another subjective factor that is more related to the aesthetic appearance and may not cause such discomfort compared to pain, photophobia or tearing. In our pre-treatment sample, 54.7% of patients complained of moderate to severe redness. After treatment, the rate dropped to 9.4%. In 59.4%, the redness was missing or slightly visible. Before treatment, most severe was the redness in patients with chemical/thermal burns (44.4%), followed by those with trauma (34.5%). In all others, the redness varied from moderate to medium. After treatment, in a significant proportion of the patients, the redness disappeared, with a very small proportion observed in patients who still had moderate and severe redness, mainly patients with trauma, chemical/thermal burns, infections/keratitis, bullous keratopathy and systemic diseases.

Tearing is the last factor in this group that caused significant discomfort in patients and was associated with a deterioration in the quality of life. Only in these patients, before treatment, there was no one in whom this symptom was absent, and only here we found the highest relative proportion of patients in the severe groups (onset of secretion – 37.5% and purulent secretion – 35.5%). After treatment, the absence of this symptom was found in 29.7% and 3.1% remained with complaints of purulent secretions. The appearance of the secretion did not change significantly, which we believe is due to the relocation of patients from the group of those with a purulent secretion to the previous group, that is, with the appearance of only a clear secretion. Prior to treatment, those with infections/keratitis (85.7%), followed by patients with thermal/chemical burns (61.1%), and those with trauma (51.7%) had the highest percentage of patients with purulent secretion. There was one patient with a corneal transplant who had a purulent secretion prior to treatment. After treatment, the purulent secretion disappeared in a significant proportion of the patients. In others, it remained below 10%, except for patients with bullous keratopathy who had complications and 25% had a purulent secretion after treatment. In a significant proportion of patients, there was a lack of this indicator or there were only tears.

зачервяването варира от средно до умерено. След лечението при значителната част от пациентите зачервяването изчезва, като при много малка част се наблюдават пациенти, при които все още има умерено и тежко зачервяване – предимно пациенти с травми, химични/термични изгаряния, инфекции/кератити, булозна кератопатия и системни заболявания.

Сълезеното е последният фактор от тази група, който предизвиква значителен дискомфорт у пациента и е свързан с влошаване качеството на живот. Единствено при този фактор преди лечение няма пациенти, при които този симптом липсва, като също единствено тук установихме и най-висок относителен дял на пациентите в тежките групи (поява на секрет – 37,5% и гноевиден секрет – 35,5%). След лечение липса на тази симптоматика се установи при 29,7%, а 3,1% остават с оплаквания от гноевиден секрет. Появата на секрет не се изменя съществено, което според нас се дължи на преместването на пациентите от групата на тези с гноевиден секрет в предходната група, тоест с поява само на бистър секрет. Преди провеждането на лечение най-висок процент на пациентите с гноевиден секрет имат тези с инфекции/кератити (85,7%), следвани от пациентите с термични/химични изгаряния (61,1%) и тези с травми (51,7%). Има един пациент с трансплантация на розовица, който преди лечението е с гноевиден секрет. След лечение гноевидният секрет изчезва при значителната част от пациентите. При други остава под 10%, с изключение на пациентите с булозна кератопатия, при които се наблюдават усложнения и 25% имат гноевиден секрет след лечение. При значителната част от пациентите се наблюдава липса на този показател или има само сълезене.

ИЗВОДИ

Оценката на субективната симптоматика и зрителната функция при пациентите с дефицит на лимбални стволови клетки показва, че в най-голяма степен влияние оказва болката, следвана от фотофобията, които след провеждането на лечението с трансплантация на амниотична мембрана намаляват значително, като симптоматиката е сведена до минимална изява.

CONCLUSION

Assessment of the subjective symptoms and visual function in patients with limbal stem cell deficiency showed that most influential is pain, followed by photophobia. They are significantly reduced after treatment with amniotic membrane transplantation.

REFERENCES

1. Afsharkhamseh N, Movahedan A, Gidfar S, Huvard M, Wasielewski L, Milani BY, et al. Stability of limbal stem cell deficiency after mechanical and thermal injuries in mice. *Exp Eye Res.* 2016;145:88–92. doi: 10.1016/j.exer.2015.11.012.
2. Di Girolamo N, Bobba S, Raviraj V, Delic NC, Slapetova I, Nicovich PR, et al. Tracing the fate of limbal epithelial progenitor cells in the murine cornea. *Stem Cells Dayt Ohio.* 2015;33(1):157–69.
3. Ebato B, Friend J, Thoft RA. Comparison of central and peripheral human corneal epithelium in tissue culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1987;28(9):1450–6.
4. Lehrer MS, Sun TT, Lavker RM. Strategies of epithelial repair: modulation of stem cell and transit amplifying cell proliferation. *J Cell Sci.* 1998;111 (Pt 19):2867–75.
5. Tseng SC, Zhang SH. Limbal epithelium is more resistant to 5-fluorouracil toxicity than corneal epithelium. *Cornea.* 1995;14 (4): 394–401.
6. Tseng SC. Regulation and clinical implications of corneal epithelial stem cells. *Mol Biol Rep.* 1996; 23(1):47–58.
7. Kurpakus MA1, Maniaci MT, Esco M. Expression of keratins K12, K4 and K14 during development of ocular surface epithelium. *Curr Eye Res.* 1994;13(11):805–14. doi: 10.3109/02713689409025135.
8. Davanger M, Evensen A. Role of the pericorneal papillary structure in renewal of corneal epithelium. *Nature.* 1971;229(5286):560–1.
9. Goldberg MF, Bron AJ. Limbal palisades of Vogt. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1982; 80:155–71.
10. Townsend WM. The limbal palisades of Vogt. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1991; 89:721–56.
11. Watt FM, Hogan BL. Out of Eden: stem cells and their niches. *Science.* 2000;287(5457):1427–30.
12. Dua HS, Shanmuganathan VA, Powell-Richards AO, Tighe PJ, Joseph A. Limbal epithelial crypts: a novel anatomical structure and a putative limbal stem cell niche. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(5):529–32. doi: 10.1136/bjo.2004.049742.
13. Shanmuganathan VA, Foster T, Kulkarni BB, Hopkinson A, Gray T, Powe DG, et al. Morphological characteristics of the limbal epithelial crypt. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(4): 514–9. doi: 10.1136/bjo.2006.102640.
14. Budak MT, Alpdogan OS, Zhou M, Lavker RM, Akinci MA, Wolosin JM. Ocular surface epithelia contain ABCG2-dependent side population cells exhibiting features associated with stem cells. *J Cell Sci.* 2005;118(Pt 8):1715–24. doi:10.1242/jcs.02279.
15. de Paiva CS, Chen Z, Corrales RM, Pflugfelder SC, Li DQ. ABCG2 transporter identifies a population of clonogenic human limbal epithelial cells. *Stem Cells.* 2005;23(1):63–73. doi:10.1634/stemcells.2004-0093.
16. Beebe DC, Masters BR. Cell lineage and the differentiation of corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37(9):1815–25.
17. Chen JJ, Tseng SC. Corneal epithelial wound healing in partial limbal deficiency. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990;31(7):1301–14.
18. Tseng SC. Concept and application of limbal stem cells. *Eye Lond Engl.* 1989;3 (Pt 2):141–57.