

(42)

Poziom przeciwciał przeciwiświatkówkowych w surowicy a nasilenie objawów endogennego zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej

Serum antiretinal antibodies and intensity of endogenous posterior uveitis

Agnieszka Kubicka-Trzaska

Z Katedry i Kliniki Okulistyki Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maria Starzycka

Summary: Purpose: To analyse the correlation between the antiretinal antibodies (ARA) and intensity of intraocular inflammation in patients with endogenous posterior uveitis.

Material and methods: 50 patients - 29 women (58%) and 21 men (42%) in age 15-70 yrs with idiopathic posterior uveitis were examined. Intraocular inflammation intensity was scored on standard uveitis grading system prepared by BenEzra et al. In all cases the ARA were determined by indirect immunofluorescence test on normal monkey retina as a substrate and FITC-labelled goat's anti-human IgA, G, M serum (Euroimmun-Germany). The control serum was obtained from 50 blood donors: 20 women (40%) and 30 men (60%) in age 15-68 yrs.

Results: The statistical analysis showed a correlation between the ARA serum levels and intraocular inflammation intensity. High correlation was found in first control between serum ARA level and the degree of vitreous inflammation and the presence of fresh vessels sheathing, characteristic for retinal vasculitis. In next three controls, this correlation was still present, but only in a case of vitreous changes. And at the end of observation no correlation was found, neither between serum ARA levels and the activity of vitreous inflammation, nor between the ARA levels and retinal vasculitis intensity.

Conclusions: The assessment of serum ARA in patients with idiopathic posterior uveitis can act as an indicator for intraocular inflammation intensity and can reflect the retinal autoimmunity.

Słowa kluczowe: endogenne zapalenie błony naczyniowej, przeciwciała przeciwiświatkówkowe, system oceny zapalenia błony naczyniowej.

Key words: endogenous uveitis, antiretinal antibodies, uveitis scoring system.

Zapalenia błony naczyniowej oka oprócz zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, neuropatii jaskrowej oraz retinopatii cukrzycowej na całym świecie stanowią jedną z najczęstszych przyczyn ślepoty (20,23). Według statystyk amerykańskich ok. 10% przypadków ciężkiego upośledzenia widzenia jest wywołane nieinfekcyjnymi, zapalnymi schorzeniami siatkówki i naczyńówki oraz zapaleniem naczyń krwionośnych siatkówki (3,7,17,23). W krajach Europy Zachodniej zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej są przyczyną 3-7% przypadków ślepoty (15,19). Brak jest aktualnej polskiej statystyki na ten temat, ale wg Kapuścińskiego w latach 1946-1959 stanowiły one 7% chorób oczu (13). W 70-90% przypadków zapalenia błony naczyniowej występują pomiędzy 20. a 60. rokiem życia, w tym w połowie przypadków w 3. i 4. dekadzie życia, co powoduje, że ta grupa schorzeń stanowi poważny problem społeczno-ekonomiczny (23).

W ostatnich latach nastąpił wyraźny rozwój badań nad mechanizmami immunologicznymi w przebiegu endogennych zapaleń błony naczyniowej. Wiele uwagi poświęca się roli przeciwciał prze-

ciwiświatkówkowych w patomechanizmach autoimmunologicznych oka, a tym samym w immunopatologii zapaleń błony naczyniowej (4,5,22). Istnieje jednak wiele kontrowersji na temat funkcji tych autoprzeciwciał, jak również wciąż niejasne są korelacje pomiędzy ich występowaniem w surowicy a nasileniem miejscowych objawów zapalnych w przebiegu endogennego zapalenia błony naczyniowej (6,9,24).

Opierając się na powyższych założeniach podjęto się przeprowadzenia badań, których celem była analiza zależności pomiędzy mianem przeciwciał przeciwiświatkówkowych (PPS) w surowicy a nasileniem miejscowych objawów w przebiegu idiopatycznego zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej.

Materiał i metodyka

Badaniami objęto 50 chorych (69 oczu) z idiopatycznym zapaleniem tylnego odcinka błony naczyniowej. Wśród badanych było 21 mężczyzn (42%) w wieku 15-70 lat (średnia wieku – 32 lata) oraz 29 kobiet (58%) w wieku 16-66 lat (średnia wieku – 37,7 roku).

W 31 przypadkach (62%) choroba dotyczyła jednego oka, a u 19 osób (38%) stwierdzono proces obustronny. Choroba wystąpiła po raz pierwszy u 12 chorych, u pozostałych miała charakter nawrotowy, w tym u 17 odnotowano drugi rzut choroby, u 10 trzeci rzut choroby, a w 11 przypadkach stwierdzono więcej niż trzy nawroty zapalenia naczyń. Nasilenie procesu zapalnego oceniano na podstawie standardowego systemu oceny zapalenia błony naczyniowej opracowanego przez BenEzrę i wsp. w 1992 roku (2). Wybrano trzy kryteria tego systemu w celu określenia zaawansowania zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej oka: ostrość wzroku w dal i z bliska, stopień zmętnienia ciała szklistego z oceną liczby komórek zapalnych oraz obecność patologicznych zmian zapalnych w dnie oka.

Ze względu na ostrość wzroku w dal i z bliska chorych podzielono na cztery grupy: z dobrą (1,0-0,8), nieznacznie obniżoną (0,7-0,5), wyraźnie obniżoną (0,4-0,2) oraz złą ostrością wzroku ($\leq 0,1$). Przy mglenie ciała szklistego oceniano w pośrednim wziernikowaniu, określając stopień widoczności szczegółów dna oka w skali od 0 do 5. Liczbę komórek zapalnych w ciele szklistym badano w biomikroskopie w szczelinie świetlnej o wymiarach 3 mm długości i 1 mm szerokości w maksymalnym natężeniu światła, stosując skalę pięciostopniową od 0 do 4. W ocenie dna oka uwzględniano następujące zmiany:

- ❖ zapalenie naczyń siatkówki, w którym brano pod uwagę czynne cechy zapalenia, tj. obecność puszystych pochewek okołonaczyniowych, wysięki w okolicy naczyń, objawy zamknięcia naczyń (krwotoczki, ogniska waty, obrzęk siatkówki, ogniska neowaskularyzacji) oraz obecność śródsiatkówkowych krwotoków, towarzyszących zapaleniu okołożylnemu,
- ❖ świeże naczyniówkowo-siatkówkowe ogniska zapalne,
- ❖ nowotwórstwo naczyniowe poza tarczą nerwu wzrokowego,
- ❖ zmiany zapalne tarczy nerwu II (nasilenie obrzęku i ogniska neowaskularyzacji) oraz zmiany obrzękowe w okolicy plamkowej (pogrubienie plamki i/lub drobnorbielowaty obrzęk plamki).

Miano przeciwciał przeciwiświatkówkowych (PPS) w surowicy oznaczano metodą immunofluorescencji pośredniej, stosując mrożone skrawki prawidłowej siatkówki małpiej oraz kozią surowicę antyglobulinową (anti-human IgG, IgA, IgM) związaną z fluoresceiną (firmy Euroimmun – Niemcy). Grupę kontrolną stanowiła surowica uzyskana ze stacji krwiodawstwa od 50 dawców krwi: 20 mężczyzn (40%) w wieku od 22 do 68 lat (średnia wieku 36,5 roku) oraz 30 kobiet (60%) w wieku od 15 do 64 lat (średnia wieku 35 lat).

We wszystkich przypadkach leczenie rozpoczynano wysokimi dawkami doustnymi steroidów (Encorton) według schematu opracowanego przez okulistów ze Szpitala św. Tomasza i Moorfields w Londynie (10,16,21).

W przypadku nieskuteczności doustnych steroidów i braku kontroli nad procesem zapalnym przy prowadzonej monoterapii, włączano dodatkowy lek immunosupresyjny – Azathioprynę (tabl. à 50 mg), nie przekraczając dawki maksymalnej 2 mg/kg na dobę (8,16).

W analizie statystycznej oparto się na testach nieparametrycznych, takich jak: test chi kwadrat (χ^2), Kruskala-Wallisa, Friedmana i testy korelacji nieparametrycznej. Jako istotny statystycznie przyjmowano poziom $p \leq 0,05$.

Wyniki

U 10 chorych (20%), u których w pierwszym badaniu stwierdzono ujemny poziom PPS w surowicy, zapalenie błony naczyniowej przebiegało z miernie nasilonym wysiękiem w komorze ciała szklistego (0-2) oraz z niskim indeksem komórek zapalnych w ciele szklistym (0-1). W 6 przypadkach (6 oczu) w 1 lub 2 kwadrantach dna oka stwierdzono obecność czynnych pojedynczych lub mnogich ognisk zapalenia naczyniówkowo-siatkówkowego, a u 5 chorych (6 oczu) wystąpiły objawy zapalenia naczyń siatkówki o 1.-3. stopniu nasilenia zmian. W grupie osób, u których w kolejnych badaniach miano PPS utrzymywało się na stałym poziomie, regresja objawów choroby przebiegała wolniej. W jednym przypadku (2%), w którym przez cały okres obserwacji miano PPS nie ulegało zmianie, w kolejnych kontrolach stwierdzano powolne ustępowanie objawów zapalnych, a remisję choroby uzyskano w 7. miesiącu od włączenia leczenia. Dla porównania w grupie chorych z tendencją do obniżania się miana PPS w każdym kolejnym badaniu kontrolnym odnotowywano postępującą poprawę stanu miejscowego (60% chorych), a czas uzyskania remisji choroby był krótszy i wynosił od 1 do 3 miesięcy. W 6 przypadkach (12%), w których odnotowano wzrost miana PPS w surowicy w 3. i 6. miesiącu obserwacji, stwierdzono jednocześnie kliniczne cechy nawrotu choroby z obniżeniem ostrości wzroku w dal i z bliska, pojawieniem się wysięku i komórek zapalnych w ciele szklistym, a także świeżych ognisk zapalenia chorioretinalnego oraz zapalenia naczyń siatkówki w 2 przypadkach. W tej grupie u 5 chorych zwiększono dawkę Encortonu i włączono dodatkową immunosupresję, a u 1 osoby zwiększono jedynie dobową dawkę sterydu, uzyskując we wszystkich przypadkach poprawę stanu miejscowego oraz obniżenie się miana PPS w surowicy.

W ostatnim badaniu kontrolnym we wszystkich 30 przypadkach z ujemnymi PPS w surowicy (60%) nie stwierdzono żadnych cech zapalenia błony naczyniowej oka. W grupie 17 chorych, w której miano PPS wynosiło 1: 10, w 9 przypadkach również nie zaobserwowano czynnego procesu zapalnego, ale w pozostałych 7 odnotowano słabo nasilone objawy zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej w postaci obecności komórek zapalnych oraz wysięku w ciele szklistym (indeks komórek – 1, nasilenie wysięku – 1) przy braku jakichkolwiek zmian zapalnych w dnie oka. Podobne zmiany stwierdzono u 2 osób z poziomem PPS 1: 20, a w 1 przypadku także obecność nadal częściowo czynnego ogniska zapalnego z cechami zapalenia naczyń siatkówki. U jednego chorego pomimo obecności w surowicy krwi PPS w mianie 1: 40 nie odnotowano żadnych cech miejscowego zapalenia.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała zależność pomiędzy poziomem PPS w surowicy a nasileniem miejscowego procesu zapalnego. Istotną statystycznie zależność stwierdzono w pierwszym badaniu między mianem PPS w surowicy a wysiękiem w ciele szklistym, indeksem komórek zapalnych oraz obecnością puszystych pochewek okołonaczyniowych charakterystycznych dla zapalenia naczyń siatkówki. Dane zawarte w tabeli I wskazują, że w trzech kolejnych kontrolach zależności te nadal się utrzymywały dla wysięku oraz dla indeksu komórek zapalnych w ciele szklistym. Nie stwierdzono natomiast w tym okresie obserwacji istotnych statystycznie zależności pomiędzy mianem PPS a obecnością puszystych pochewek okołonaczyniowych. W ostatnim badaniu kontrolnym przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała istnienia korelacji pomiędzy żadnym z tych parametrów a mianem PPS w surowicy.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności pomiędzy poziomem PPS w surowicy a zaawansowaniem pozostałych objawów zapalenia naczyń siatkówki (wysięki okołonaczyniowe, krwotoczki śródsiatkówkowe towarzyszące zapaleniu naczyń żylnych, okluzja naczyń, liczba ognisk zapalenia naczyń siatkówkowego oraz występowaniem zmian obrzękowych plamki i tarczy nerwu wzrokowego. Obniżenie się miana PPS w surowicy nie korelowało także z poprawą funkcji zajętego oka. W przeprowadzonych badaniach nie odnotowano również różnic mian PPS w surowicy u osób z jedno- i obustronnym procesem zapalnym, jak również liczba rzutów zapalenia błony naczyniowej nie miała wpływu na poziom i dynamikę zmiany poziomu PPS w surowicy.

Omówienie

W publikacjach istnieje wiele rozbieżnych opinii na temat zależności pomiędzy mianem przeciwciał przeciwsiatkówkowych w surowicy a nasileniem objawów zapalenia błony naczyniowej oka. Forrester (6), Nölle (18), Abrahams (1) przedstawili brak istnienia takiej korelacji w różnych postaciach zapalenia błony naczyniowej. Inni natomiast (4,5,14,22) stwierdzili występowanie wyraźnej zależności pomiędzy poziomem PPS w surowicy a aktywnością zapalenia błony naczyniowej o nieustalonej etiologii, co zostało także potwierdzone w naszych badaniach. Stanford i wsp. (22) odnotowali nieco inne zachowanie się poziomu PPS u chorych z różną liczbą nawrotów zapalenia błony naczyniowej. W grupie osób z pierwszym rzutem choroby stwierdzili istnienie dodatniej zależności pomiędzy poziomem PPS a nasileniem objawów zapalenia błony naczyniowej, podczas gdy w przypadku nawrotowego charakteru schorzenia miana PPS były wyższe i utrzymywały się raczej na stałym poziomie, pomimo wygasania zapalenia, a każdy kolejny rzut choroby był poprzedzany wzrostem poziomu PPS w surowicy. W badanej grupie chorych, w przeważającej części przypadków, niezależnie od liczby nawrotów zapalenia błony naczyniowej oka poprawie stanu miejscowego towarzyszyło obniżenie się miana PPS w surowicy, a liczba rzutów nie miała wpływu na poziom i dynamikę zachowania się PPS w surowicy. Jedynie u jednego chorego, leczonego z powodu trzeciego nawrotu zapalenia błony naczyniowej, stwierdzono w całym okresie obserwacji stały, niezmienny poziom PPS wynoszący 1: 40. W grupie 6 chorych, u których w okresie prowadzonych badań odnotowano kolejny nawrót choroby, stwierdzono jednocześnie wzrost miana PPS w surowicy, co jest zgodne z przedstawionymi

powyżej spostrzeżeniami Stanforda (22). Wielu autorów, dokonując oceny korelacji pomiędzy siatkówkową autoagresją a stanem zapalnym w dniu oka, dzieli pacjentów na grupy według nasilenia miejscowego procesu zapalnego bez uwzględnienia ich rodzaju. Wystąpienie niekiedy u jednej osoby różnego stopnia zaawansowania poszczególnych objawów choroby utrudnia zakwalifikowanie jej do danej grupy chorych. W naszym materiale obserwowano na przykład przypadek z wysokim indeksem komórek w ciele szklistym i z jednocześnie niedużymi zmianami o typie zapalenia naczyń siatkówki, z kolei w innym minimalnym zmianom w ciele szklistym towarzyszyły liczne świeże ogniska zapalne naczyń siatkówkowych. Według BenEzry (2), którego klasyfikacją posługiwano się w niniejszej pracy, każda z badanych cech zapalnych powinna być oceniana osobno, a uzyskanych wyników nie należy sumować. Zgodnie z poglądami tego autora analizowano poszczególne objawy zapalenia błony naczyniowej i badano zależności pomiędzy nimi a mianem PPS w surowicy. Wysoce znamiennej zależności stwierdzono pomiędzy poziomem PPS w surowicy a wysiękiem i indeksem komórek zapalnych w ciele szklistym oraz obecnością puszystych zapalnych pochewek okołonaczyniowych charakterystycznych dla zapalenia naczyń siatkówki. Brak zależności między innymi badanymi cechami zapalenia, tj. zamknięciem światła naczyń, neowaskularyzacją siatkówkową, zmianami obrzękowymi w okolicy plamkowej oraz zmianami zapalnymi tarczy nerwu wzrokowego, a mianem PPS w surowicy może sugerować, że tylko niektóre objawy endogenne zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej zależą od autoagresji siatkówkowej. Prawdopodobnie jest to związane z zupełnie innym patomechanizmem tych zaburzeń, które rozwijają się wtórnie (11,12). Obniżenie ostrości wzroku również nie wiąże się ze stopniem nasilenia siatkówkowej autoagresji. Występuje ono głównie w przypadkach ze zmianami zlokalizowanymi w okolicy plamkowej, a u niektórych chorych związane było również z innymi niezapalnymi zmianami, np. z zaćmą wklajającą czy starymi, pozapalnymi bliźniami w okolicy plamkowej.

Wnioski

Przeprowadzone przez nas badania wskazują, że oznaczenie poziomu PPS w surowicy chorych na endogenne zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej może być wskaźnikiem nasilenia miejscowego procesu zapalnego oraz może odzwierciedlać stopień siatkówkowej autoagresji.

Objaw kliniczny / Clinical sign	Wartość p / p Value				
	Kontrola nr / Control No.				
	0	1	2	3	4
Wysięk w ciele szklistym Vitreous flare	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,025	p < 0,003	ns
Indeks komórek zapalnych w szkliste Vitreous inflammatory cells index	p < 0,001	p < 0,015	p < 0,002	p < 0,001	ns
Puszyste pochewki okołonaczyniowe Perivasculat sheathing	p < 0,05	ns	ns	ns	ns

Tab. I. Zależności pomiędzy mianem PPS w surowicy a nasileniem zmian zapalnych w ciele szklistym oraz obecnością puszystych pochewek okołonaczyniowych w okresie obserwacji.

Table I. Correlations between serum ARA titres and the degree of vitreous inflammation and the presence of perivasculat sheathing in follow-up period.

PIŚMIENNICTWO: 1. Abrahams I. W., Gregerson D. S.: *Longitudinal study of serum antibody responses to retinal antigens in acute ocular toxoplasmosis*. Am. J. Ophthalmol., 1982, 93 (2), 224-31. 2. BenEzra D., Forrester J. V., Nussenblatt R. B., Tabbara K., Tiominen P.: *Uveitis scoring system*. Sandoz Ltd. Basle and Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg, Germany, 1992. 3. Caspi R. R.: *Immunogenetic aspects of clinical and experimental uveitis*. Reg. Immunol., 1992, 4, 321-330. 4. Dumonde D. C., Graham E., Kasp-Grochowska E., Sanders M. D.: *Antiretinal autoimmunity and circulating immune complexes in patients with retinal vasculitis*. Lancet, 1982, 9, 787-792. 5. Dumonde D. C., Kasp-Grochowska E., Baugo J. P., Sanders M. D., Graham E., Stanford M. A., Faure J. P., de Kozak Y., Van Tuyen V.: *Autoimmune mechanisms in inflammatory eye disease*. Trans. Ophthalmol. Soc. U. K., 1985, 104, 232-238. 6. Forrester J. V., Stott D. I., Hercus K. M.: *Naturally occurring antibodies to bovine and human retinal S-antigen: a comparison between uveitis patients and healthy volunteers*. Br. J. Ophthalmol., 1989, 73, 155-159. 7. Graham E. M., Stanford M. R., Sanders M. D., Kasp E., Dumonde D. C.: *A point prevalence study of 150 patients with idiopathic retinal vasculitis: 1. Diagnostic value of ophthalmological features*. Br. J. Ophthalmol., 1989, 73, 714-721. 8. Greenwood A. J., Stanford M. R., Graham E. M.: *The role of azathioprine in the management of retinal vasculitis*. Eye, 1998, 12 (5), 783-788. 9. Hoekzema R., Hwan S. B., Rothova A., van Haren M. A., Donoso L. A., Kijlstra A.: *Serum antibody response to human and bovine IRBP in uveitis*. Curr. Eye Res., 1990, 9, 1177-1183. 10. Howe L. J., Stanford M. R., Edelsten C., Graham E. M.: *The efficacy of systemic corticosteroids in sight-threatening retinal vasculitis*. Eye, 1994, 8, 443-447. 11. Kański J. J.: *Zapalenie błony naczyniowej*. W: Okulistyka kliniczna, red. Zbigniew Zagórski, wyd. I polskie, Urban & Partner. Wrocław, 1997, 152-200. 12. Kański J. J., Turno-Kręcicka A.: *Zapalenie błony naczyniowej oka. Kompendium diagnostyki i leczenia*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner. Wrocław, 1999, 11-41. 13. Kapuściński W. J.: *Błona naczyniowa i jej choroby*. W:

Okulistyka współczesna, red. Witold Orłowski, wyd. II, PZWL. Warszawa, 1986, tom I, 451-521. 14. Kasp-Grochowska E., Graham E., Sanders M. D., Dumonde D. C., De Kozak Y., Van Tuyen V.: *Autoimmunity and circulating immune complexes in retinal vasculitis*. Trans. Ophthalmol. Soc. U. K., 1981, 101, 342-348. 15. Krumpaszky H. G., Klaus V.: *Erblindungsursachen in Bayern. (Cause of blindness in Bavaria)*. Klin. Monatsbl. Augenheilkd., 1992, 200, 142-146. 16. Lightman S.: *Use of steroids and immunosuppressive drugs in the management of posterior uveitis*. Eye, 1991, 5, 294-298. 17. Lightman S., Calder V., Greenwood J., Towler H.: *The pathogenic role of T cells in intraocular inflammation*. Chibret Int. J. Ophthalmol., 1993, 9 (3), 41-50. 18. Nölle B.: *Humorale Immunoreaktivität bei entzündlichen Augenerkrankungen – Eine Übersicht*. Z. Arztl. Fortbild., 1994, 88, 597-602. 19. Nussenblatt R. B.: *The natural course of uveitis*. Int. Ophthalmol., 1990, 141, 303-308. 20. Ronday M. J., Stijlma J. S., Barbe R. F., Kijlstra A., Rothova A.: *Blindness from uveitis in a hospital population in Sierra Leone*. Br. J. Ophthalmol., 1994, 78, 690-693. 21. Stanbury R. M., Graham E.: *Systemic corticosteroid therapy – side effects and their management*. Br. J. Ophthalmol., 1998, 82, 704-708. 22. Stanford M. R., Graham E., Kasp-Grochowska E., Sanders M. D., Dumonde D. C.: *A longitudinal study of clinical and immunological findings in 52 patients with relapsing retinal vasculitis*. Br. J. Ophthalmol., 1988, 72, 442-447. 23. Suttrop-Schulten M. S. A., Rothova A.: *The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey*. Br. J. Ophthalmol., 1996, 80, 844-848. 24. Thirkill Ch. E.: *Retinal autoantibodies*. Autoantibodies, red. Peter J. B., Shoenfeld Y., Elsevier Science B. V., 1996, 694-699.

Przedstawione wyniki badań stanowią część rozprawy doktorskiej autorki pracy.

Praca wpłynęła do Redakcji 17.01.2002 r. (56).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Agnieszka Kubicka-Trzaska
ul. Kopernika 38
31-501 Kraków