

(90)

Ostre, idiopatyczne, obustronne zapalenie błony naczyniowej z towarzyszącym zapaleniem okołozylnym – opis przypadku

Acute, idiopathic, bilateral uveitis with periphlebitis – case report

Agnieszka Nowosielska¹, Wojciech Czarnecki¹, Joanna Brydak-Godowska², Ewa Dróbecka-Brydak², Ewa Nowacka³, Mieczysław Lao³, Magdalena Durlik³

¹Z Oddziału Okulistycznego Wojewódzkiego Szpitala Bródnowskiego w Warszawie

Kierownik: dr. n. med. Wojciech Czarnecki

²Z Katedry i Kliniki Okulistyki Akademii Medycznej w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Tadeusz Kęćik

³Z Kliniki Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik

Summary: The purpose of this paper is to present the case of 35 years old healthy male suffering from acute, bilateral uveitis with periphlebitis which despite broad ophthalmic and internal diagnosis remained of unknown origin. Despite anti-inflammatory treatment with acyclovir, ciprofloxacin and Encorton remission of inflammation was not achieved. Due to the failure of steroid treatment the decision of immunosuppressive therapy with Rapamycine and Endoxan was made. New therapeutic regimen caused the remission of inflammation and preserved patient's useful visual acuity.

Słowa kluczowe: zapalenie błony naczyniowej, zapalenie okołozylne, vasculitis, leczenie immunosupresyjne, Rapamycyna.

Key words: uveitis, periphlebitis, vasculitis, immunosuppressive therapy, Rapamycine.

Etiologia zapaleń błony naczyniowej nie jest możliwa do ustalenia w blisko 40% przypadków. Rozpoznanie zapalenia na tle idiopatycznym wymaga wykonania wielu badań w celu wykluczenia tła infekcyjnego i schorzeń układowych.

Celem pracy jest przedstawienie przypadku chorego z ostrym, idiopatycznym, obustronnym zapaleniem błony naczyniowej z towarzyszącym zapaleniem okołozylnym naczyń siatkówki, u którego z powodu progresji zmian ocznych, pomimo stosowania kortykoterapii, zastosowano nowy schemat leczenia immunosupresyjnego Rapamycyną i cyklofosfamidem.

Ogólnie zdrowy pacjent, lat 35, w marcu 2001 r. zgłosił się na ostry dyżur okulistyczny z powodu trwającego od pięciu dni obniżenia ostrości wzroku w oku prawym. Poza dolegliwościami ocznymi innych skarg nie zgłaszał. Dotychczas okulistycznie nie był leczony.

Podczas przyjęcia oko prawe: Vod = 0,4, korekcja nie poprawia; Snod = 0,5 sc; Tod = 26 mmHg. W gałce ocznej prawej nastrzyk mieszany, drobne białawe osady na śródbrzonku rogówki, wysięk drobnopłytkowy w komorze przedniej, poszerzone naczynia w tęczęwce. Żrenica wolna, okrągła, równa, w ciele szklonym gęsty wysięk.

Dno oka: tarcza nerwu II bładawa o zatartych granicach. Naczynia żyłne dużego, średniego i małego kalibru otoczone białymi pochwami. Wokół naczyń żylnych skroniowo-górnym wybroczy-

ny przed- i śródsiatkówkowe. W okolicy plamkowej białe, owalne ognisko zapalne (ryc. 1).

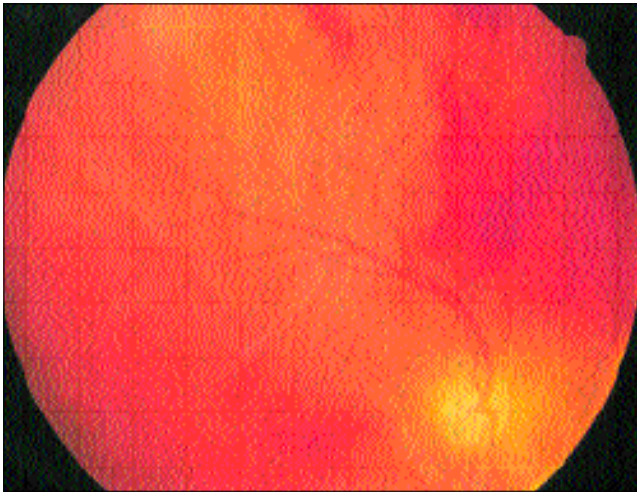
Oko lewe: Vos = 1,0 sc; Snos = 0,5 sc; Tos = 18 mmHg. Odcinek przedni i ciało szkliste bez zmian.

Dno oka: poza pochwami zapalnymi wzdłuż drobnych naczyń żylnych, widocznymi na dalekim obwodzie siatkówki, nie stwierdzono zmian (ryc. 2).

Rozpoznano *neuroretinouveitis cum periphlebitis oc. dex. et periphlebitis oc. sin.*

W podstawowych badaniach dodatkowych oprócz nieznacznie zwiększonej leukocytozy (10,7 tys. /mm³, z rozmazem 41% podzielonych, 54% limfocytów) nie stwierdzono istotnych odchyłeń od stanu prawidłowego. Rtg. klatki piersiowej i zatok obocznych nosa były bez zmian. W wykonanych badaniach w kierunku toksokarozy, toksoplazmozy, boreliozy, kiły, HIV, CMV uzyskano wyniki negatywne. Nie stwierdzono obecności przeciwciał ANA i ANCA. W badaniu USG jamy brzusznej, USG tętnic dogłowych, NMR mózgowia z kontrastem oraz w kapilaroskopii nie stwierdzono zmian. Konsultacje: internistyczna, laryngologiczna, reumatologiczna, pulmonologiczna, neurologiczna nie wykazały odchyłeń od stanu prawidłowego.

Pomimo zastosowania szerokiej diagnostyki nie udało się ustalić przyczyny schorzenia.



Ryc. 1. Zdjęcie dna oka prawego. Tarcza nerwu II biała, o nieostrych granicach. Naczynia żyłne szerokie, kręte, otoczone białawymi pochwami. Pierwsze odgaślenie gałęzi skroniowo górnej żyły środkowej siatkówki całkowicie niedrożne, wokół wybroczyny.

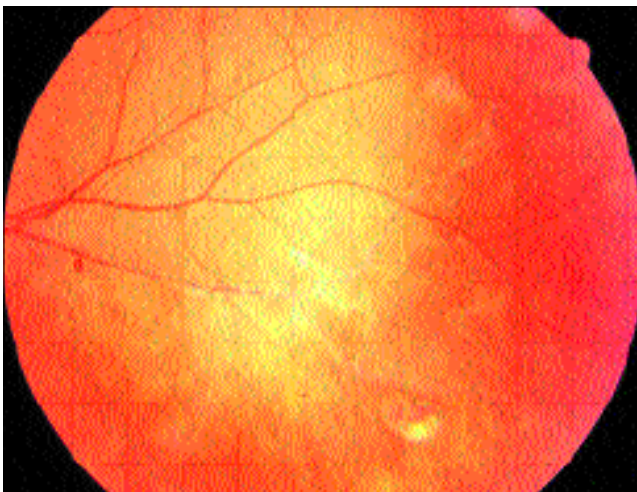
Ryc. 1. The picture of the right fundus. Optic disc swelling. Broad, tortuous veins with whitish sheathing. First order branch of supero-temporal trunk of central retinal vein occluded, surrounded with hemorrhages.

Zastosowano leczenie ogólne przeciwzapalne: ciprofloksacyne (Ciprofol) w dawce 2 x 500 mg przez 7 dni, Encorton 30 mg na dobę oraz ze względu na podejrzenie etiologii wirusowej acyklovir w dawce 4 x 200 mg przez 7 dni.

Miejscowo stosowano Naclof, Dexamethason, Tropicamid, Floxal. Pomimo leczenia obserwowano narastanie procesu zapalnego w obojgu oczach.

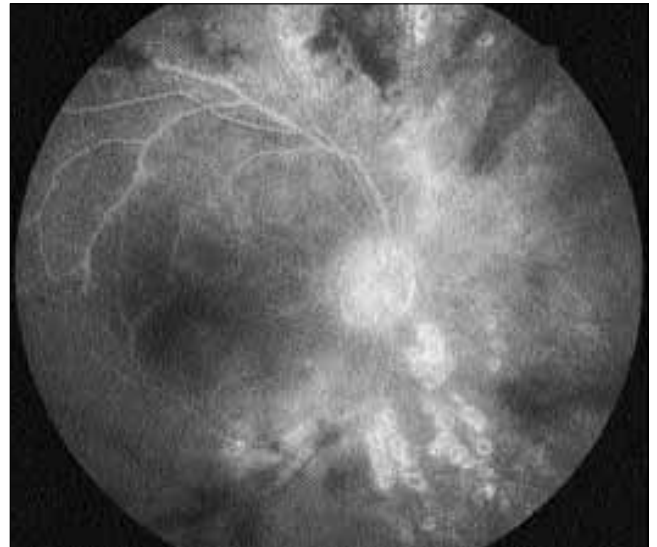
Progresja zmian zapalnych naczyń żylnych w oku prawym doprowadziła do całkowitego ich zarośnięcia w ciągu 3 miesięcy. Towarzyszyły temu masywne krwotoki śród- i przedsiatkówkowe oraz nasilenie procesu zapalnego w obrębie ciała szklistego, w którym formowały się błony zapalne.

W oku lewym obserwowano narastanie zapalnych pochw wzdłuż obwodowych naczyń żylnych siatkówki i tworzenie ognisk nowotworstwa naczyniowego.



Ryc. 2. Zdjęcie zmian w oku lewym. Początkowe zmiany zapalne. Naczynia żyłne średniego i małego kalibru otoczone pochwami zapalnymi.

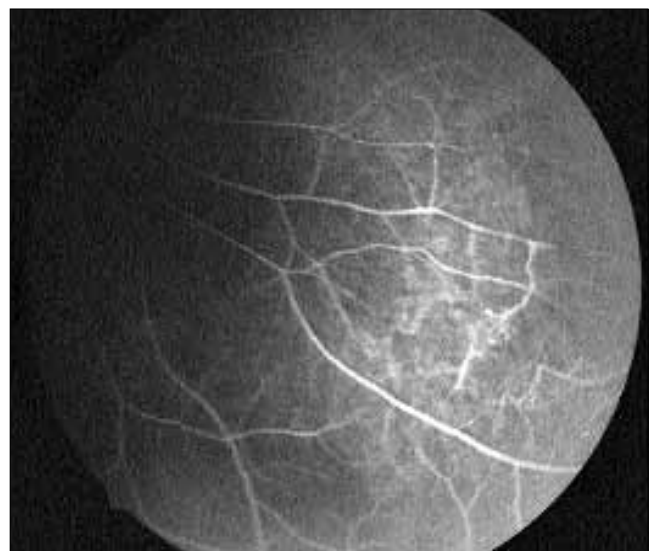
Ryc. 2. Picture presenting changes in the left eye. Venous vessels of small and medium caliber showing inflammatory sheathing.



Ryc. 3. Angiografia fluoresceinowa dna oka prawego. Różnorodne zmiany zapalne dotyczące naczyń siatkówki. Widoczne hiperfluorescencja, zapalnie zmienionych naczyń żylnych, jak również brak wypełniania się kontrastem innych gałęzi. Miejscami obszary hipofluorescencji odpowiadające wybroczynom. Wzdłuż pni nosowych dolnych widoczne ślady po fotokoagulacji laserem argonowym.

Ryc. 3. Fluorescein angiography of the right fundus. Different inflammatory changes of retinal vessels. Hyperfluorescence of inflamed vessels as well as lack of fluorescence in another rami are seen. Hypofluorescence in places of retinal hemorrhages. Argon laser spots along infero – nasal branches.

W pierwszej wykonywanej angiografii fluoresceinowej stwierdzano w oku prawym rozległe obszary blokowania fluorescencji, odpowiadające w badaniu klinicznym wylewom śród- i przedsiatkówkowym, obszary hiperfluorescencji wokół tarczy nerwu wzrokowego i wzdłuż arkad naczyniowych skroniowych górnych i dolnych oraz uogólnioną, zwiększoną przepuszczalność naczyń (ryc. 3).



Ryc. 4. Angiografia fluoresceinowa dna oka lewego. Sieci patologicznych naczyń powstające w sąsiedztwie zmienionych zapalnie naczyń żylnych.

Ryc. 4. Fluorescein angiography of the left fundus. Pathological neovascular networks next to inflamed venous vessels.

W oku lewym stwierdzono ogniska hiperfluorescencji odpowiadające naczyniom patologicznym, zlokalizowane na średnim i dalekim obwodzie przy naczyniach nosowych górnych i skroniowych górnych. Angiografię fluoresceinową wykonywano jeszcze dwukrotnie, lokalizując nowe sieci naczyń patologicznych w oku lewym (ryc. 4).

Ze względu na powstawanie nowych sieci naczyń patologicznych w obojgu oczach wykonano kilkakrotnie lokalną fotokoagulację laserem argonowym.

Wobec braku poprawy po dotychczasowym leczeniu ogólnym i narastaniu stanu zapalnego oraz neowaskularyzacji w oku prawym, w sierpniu 2001 roku postanowiono dodatkowo dołączyć do Encortonu, stosowanego obecnie w dawce 40 mg, leki immunosupresyjne Rapamycynę i cyklofosfamid.

Rapamycynę stosowano doustnie w dawce 6 mg pierwszego dnia, a następnie 2 mg dziennie. Kontrolowano stężenie leku we krwi. W chwili rozpoczęcia leczenia Rapamycyną, ze względu na wysoki poziom cholesterolu we krwi pacjenta, dołączono do leczenia simvastatynę. Kontrolny poziom cholesterolu we krwi w trakcie leczenia Rapamycyną wynosił 338 mg%.

Endoksan (cyklofosfamid) podawany był dożylnie w pulsach – trzy pierwsze pulsy po 1000 mg każdy, a sześć następnych po 500 mg. Osiągnięto łączną dawkę 6 g w dziewięciu pulsach.

Leczenie immunosupresyjne kontynuowane było do końca lutego 2002 roku, łącznie trwało 6,5 miesiąca.

W trakcie leczenia immunosupresyjnego zredukowano dawki Encortonu, ograniczając terapię jedynie do Rapamycyny i cyklofosfamidu.

Pacjent bardzo dobrze tolerował terapię lekami immunosupresyjnymi. Podczas leczenia wystąpił tylko jeden incydent infekcji dróg oddechowych wymagający hospitalizacji i podania dożylnie antybiotyku.

Po wprowadzeniu leczenia immunosupresyjnego osiągnięto znaczną stabilizację procesu zapalnego. Jednak stopień zaawansowania zmian w oku prawym był tak znaczny, że doprowadził do utraty użytecznej ostrości wzroku. Zaawansowane proliferacje naczyń dotychczas odcinka przedniego były powodem zamknięcia kąta przesączania i jaskry wtórnej neowaskularnej w oku prawym, która wymagała wykonania zabiegu chirurgicznego *intromissio sclerae*.

W oku lewym zmiany zapalne zostały całkowicie zahamowane.

Stan okulistyczny po zakończeniu leczenia immunosupresyjnego był następujący.

Oko prawe: Vod = poczucie światła z prawidłowym rzutowaniem, Tod = 30 mmHg. Gałka oczna była niebolesna, miernie przekrwiona. Na godzinie 12. stwierdzono widoczny płaski pęcherzyk filtracyjny po wykonanym zabiegu *intromissio sclerae*. Rogówka gładka, przeziarna. W obrębie tęczówki masywna neowaskularyzacja. Kąt przesączania całkowicie zamknięty. Soczewka mętniejąca ze zrostami tylnymi oraz barwnikiem na przedniej powierzchni po zerwanych starych zrostach zapalnych. Za soczewką balotujące białe błony zapalne. Dalsze odcinki niewidoczne.

Oko lewe: Vos = 1,0 sc; Snos = 0,5 sc; Tod = 18 mmHg. Odcinek przedni, soczewka i ciało szkliste bez zmian, podobnie tarcza nerwu wzrokowego. Naczynia żyłne drobne i średniego kalibru, otoczone zwiewnymi, białawymi pochwecami. Skroniowo od plamki i ponad arkadami skroniowo górnymi i dolnymi stwierdzono ogniska po fotokoagulacji laserowej.

Omówienie

U pacjenta wykonano wiele badań diagnostycznych, wykluczając choroby infekcyjne i autoimmunologiczne, mogące przebiegać z zapaleniem błony naczyniowej i towarzyszącym zapaleniem naczyń siatkówki. Nie udało się ustalić przyczyny procesu zapalnego.

Postawiono rozpoznanie ostrego, obustronnego, idiopatycznego zapalenia błony naczyniowej z towarzyszącym zapaleniem okołozłazym.

W dostępnej literaturze znaleziono jedynie pojedyncze doniesienie prezentujące podobne przypadki. Blumenkranz i wsp. opisali siedmiu pacjentów z podobnymi zmianami ocznymi (2). U pacjentów tych rozpoznano ostre krwotoczne, wieloogniskowe zapalenie naczyń siatkówki z towarzyszącym odczynem zapalnym w ciele szklistym oraz neowaskularyzacją nasiatkówkową i w obrębie tęczówki. Jedynymi odchyleniami w badaniach laboratoryjnych w pojedynczych przypadkach były nieznacznie podwyższony poziom przeciwciał przeciwjądrowych, podwyższone OB oraz obecność czynnika reumatoidalnego. Podobnie jak w opisywanym przez nas przypadku nie znaleziono przyczyny schorzenia. Włączone przez Blumenkranza leczenie Encortonem i acyklovirem nie zahamowało postępu choroby, doprowadzając do ślepoty u opisywanych pacjentów (2).

Obecnie obowiązujący schemat leczenia idiopatycznych zapaleń błony naczyniowej polega na stosowaniu sterydów jako leków pierwszego rzutu oraz leków immunosupresyjnych, takich jak cyklosporyna (Neoral), cyklofosfamid (Endoxan, Cytoxan), chlorambucyl (Leukeran), azatiopryna (Imuran), jako leków drugiego rzutu (1,6,8).

Ostatnio do leczenia przypadków opornych stosuje się nowe leki immunosupresyjne, m. in. Mycofenolan mofetilu (CellCept), daclizumab (Zenapax, anti-IL-2 receptor mAb), antybiotyki makrolidowe, m. in. takrolimus (FK506, Prograf), które dotychczas miały zastosowanie jedynie u pacjentów po przeszczepach narządowych.

U opisywanego pacjenta ze względu na progresję procesu zapalnego i neowaskularyzacji, pomimo leczenia Encortonem, zdecydowano się zastosować nowy schemat skojarzonego leczenia immunosupresyjnego Rapamycyną i Endoksanem, redukując równocześnie dawki Encortonu.

Rapamycyna jest antybiotykiem makrolidowym produkowanym przez *Streptomyces hydroscopicus*. Jej działanie polega na zahamowaniu aktywacji i proliferacji limfocytów T w odpowiedzi na obecność cytokin, m. in. interleukiny 2, 4, 15 i antygenów.

W literaturze znaleziono doniesienia o jej zastosowaniu na modelach zwierzęcych w eksperymentalnych zapaleniach błony naczyniowej (EAU) czy przeszczepach rogówki powikłanych neowaskularyzacją (5,7).

W leczeniu zapaleń błony naczyniowej jest stosowany również inny antybiotyk makrolidowy – Tacrolimus. Zalecany jest on w przypadkach idiopatycznych, opornych na cyklosporynę (10). Endoxan w pulsach zazwyczaj znajduje zastosowanie w tych schorzeniach, w których pierwotnym procesem patologicznym objęte są naczynia. Stosowany jest on zatem w zapaleniu naczyń w przebiegu układowego tocznia trzewnego, ziarniniaka Wegenera, choroby Behçeta, guzkowego zapalenia tętnic (6).

Zastosowany przez nas schemat leczenia immunosupresyjnego pacjenta z idiopatycznym, ciężkim zapaleniem błony naczyniowej o nieustalonej etiologii okazał się skutecznym, gdyż dwuletnia obser-

wacja nie wykazała postępu choroby oczu. Poza jednym incydem zapalenia dróg oddechowych podczas immunoterapii nie zaobserwowano innych powikłań.

PIŚMIENNICTWO:

1. Andrew A. D., Azim M., Forrester J. V.: *Immunosuppressive therapy for chronic uveitis: optimising therapy with steroids and cyclosporin A*. Br. J. Ophthalmol., 1997, 81, 1107-1112.
2. Blumenkranz M. S., Kaplan H. J., Clarkson J. G., Clubertson W. W., Williams G. A.: *Acute multifocal hemorrhagic retinal vasculitis*. Ophthalmology, 1988, 95 (12), 1663-1671.
3. Dick A. D.: *Serological tests for monitoring and predicting disease severity, course, and outcome of autoimmune intraocular inflammation*. Br. J. Ophthalmol., 1998, 82, 856-857.
4. 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. Diagnostic value of ophthalmological features*. Br. J. Ophthalmol., 1986, 73, 714-721.
5. Ikeda E., Hikita N., Eto K., Mochizuki M.: *Tacrolimus-rapamycin combination therapy for experimental autoimmune uveoretinitis*. Jpn J. Ophthalmol., 1997, Nov. -Dec., 41 (6), 396-402.
6. Jabs D. A., Rosenbaum J. T., Foster C. S., Holland G. N., Jaffe G. J., Louie J. S., Nussenblatt R. B., Stiehm E. R., Tessler H., van Gelder R. N., Whitcup S. M., Yocum D.: *Guidelines for the Use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: Recommendations of an expert panel*. AJO, 2000, vol. 130, no. 4, 492-513.
7. Olsen T. W., Benegas N. M., Joplin A. C., Evangelista T., Mindrup E. A., Holland E. J.: *Rapamycin inhibits corneal allograft rejection and neovascularization*. Arch. Ophthalmology, 1995, Feb., 113 (2), 144.
8. Samson M. C., Waheed N., Baltatzis S., Foster C. S.: *Methotrexate therapy for chronic noninfectious uveitis. Analysis of a case series of 160 patients*. Ophthalmology, 2001, 108, 1134-1139.
9. Sanders M. D.: *Retinal arteritis, retinal vasculitis and autoimmune retinal vasculitis*. Eye, 1987, 1, 441-465.
10. Sloper C. M., Powell R. J., Dua H. S.: *Tacrolimus (FK506) in the treatment of posterior uveitis refractory to cyclosporine*. Ophthalmology, 1999, 106, 723-728.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.12.2003 r. (381).

Zakwalifikowano do druku 19.02.2005 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

lek. med. Agnieszka Nowosielska
Oddział Okulistyczny
Wojewódzki Szpital Bródnowski
ul. Kondratowicza 8
Warszawa