

Agnieszka Kubicka

Udział mechanizmów immunologicznych w endogennych zapaleniach błony naczyniowej

Contribution of immunological mechanisms in endogenous uveitis

Summary. It has long been known that eye is an immunologically privileged organ. This is concerned with central and peripheral mechanisms that control the eye immunological tolerance. New models of human inflammatory eye disorders were induced in laboratory animals by immunization with photoreceptor antigens (EAU) and retinal pigmented epithelium antigens (EAAU and EAPU). Continual investigations on eye immunological response mechanisms indicate the central role of lymphocyte T-helper, although reactions with circulating immune complexes cannot be excluded. Individual susceptibility to autoimmune uveitic disorders is genetically controlled and is regulated by MHC-antigenes and by non-MHC dependent factors, and the latter ones seem to play a more important role.

Hasła: eksperymentalne autoimmunologiczne zapalenie błony naczyniowej, autoimmunizacja, autoantygeny oczne, tolerancja immunologiczna

Key words: experimental autoimmune uveoretinitis autoimmunization, eye autoantigenes, immunological tolerance

Hipoteza o autoimmunologicznym podłożu chorób oczu jest bardzo stara i sięga pierwszego dziesięciolecia naszego stulecia. Pierwszy Elschmig w 1910 r., przedstawił koncepcję istnienia uweitogennego antygeny. Teoria ta jednak, dopiero na przełomie lat sześćdziesiątych i siedemdziesiątych, znalazła się w centrum zainteresowań badań klinicznych. Obraz kliniczny autoimmunologicznych chorób oczu jest bardzo różnorodny; mogą one występować w uogólnionych schorzeniach systemowych (sarkoidoza, choroba Behceta, zespół Vogt-Koyanagi-Harada) lub dotyczyć tylko narządu wzroku (zapalenie współzalne, chorioretinopatia typu „birdshot”). Ze względu na brak poznanego czynnika etiologicznego, przyjęło się określać te schorzenia „endogennymi zapaleniami błony naczyniowej”, w których reakcje zapalne są wywołane na drodze stymulacji odczynów immunologicznych przeciwko własnym antygenom oka.

W różnych ośrodkach na całym świecie, prowadzone są badania nad mechanizmami autoimmunologicznych zapaleń błony naczyniowej. W niniejszej pracy przedstawiono współczesne poglądy i teorie dotyczące powyższych zagadnień.

Z Katedry i Kliniki Okulistyki CM UJ w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. Helena Żygulska-Mach
Reprint requests to:
Lek. med. Agnieszka Kubicka
ul. Kopernika 38, 31-501 Kraków

Zjawiska tolerancji immunologicznej w oku

Od dawna już wiadomo, że oko jest immunologicznie uprzywilejowanym organem². Historycznie tłumaczono to brakiem układu naczyń limfatycznych i izolacją antygenów oka od układu immunologicznego barierą krew-siatkówka. Oko w okresie życia płodowego staje się narządem „zamkniętym”, co sprawia iż układ odpornościowy jest ich „nieświadomy”. Ekspozycja układu immunologicznego na antygeny oka, następuje zatem, po uszkodzeniu bariery krew-siatkówka, co przejawia się autoimmunizacją i zniesieniem stanu tolerancji immunologicznej oka.

W świetle współczesnej wiedzy na temat roli grasiczych i pozagracicznych mechanizmów odpornościowych, stworzono nowe koncepcje, dotyczące zjawiska tolerancji immunologicznej. Jedną z nich jest teoria o braku „prawdziwej” tolerancji w stosunku do ocznych antygenów⁴. Brak w grasicy reprezentacji antygenów oka oraz ich wczesna izolacja od układu odpornościowego w okresie ontogenezy, powodują iż krążące limfocyty T, reaktywne w stosunku do ocznych antygenów, nie muszą podlegać klonalnej delecji lub inaktywacji. I rzeczywiście limfocyty T, aktywne wobec antygenów siatkówkowych, są obecne we krwi osób zdrowych i ich liczba wyraźnie wzrasta u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej¹⁴.

Ta odrębność immunologiczna oka jest wyjątkiem i sugeruje konieczność istnienia dodatkowych,

pozagracicznych mechanizmów, kontrolujących zjawiska tolerancji immunologicznej¹¹. Wśród nich należy wymienić zjawisko ACAID (anterior chamber-associated immune deviation)^{11,16}, u podstawy którego leży prawidłowo funkcjonująca oś oko-śledziony. W wyniku wprowadzenia do przedniej komory oka określonego antygeny, np. siatkówkowego, dochodzi do stymulacji śledziony i produkcji limfocytów T supresyjnych, które z kolei powodują zahamowanie reakcji immunologicznej w stosunku do tego antygeny. Wyniki licznych badań doświadczalnych przeprowadzonych na gryzoniach, wskazują na ogromną rolę tego fenomenu w zachowaniu równowagi immunologicznej oka. Innymi czynnikami, stojącymi na straży zachowania tolerancji w stosunku do własnych antygenów siatkówkowych są tzw. lokalne mechanizmy obronne. Należą do nich: bariera krew-siatkówka, supresja wywołana komórkami „resident cells” oraz płyny wewnątrzgałkowe.

Bariera krew-siatkówka oddzielająca oko od układu krążenia, stanowi pierwszą linię obrony przeciwko procesom zapalnym oka. Za uszkodzenie tej bariery jest prawdopodobnie odpowiedzialna degranulacja mastocytów w tkankach gałki ocznej. Zjawisko to zaobserwowano w początkowym okresie eksperymentalnie wywołanego zapalenia błony naczyniowej, jeszcze przed pojawieniem się w niej nacieków zapalnych. Liczne badania doświadczalne dowiodły istnienia zależności pomiędzy ilością mastocytów w tkankach oka gryzoni a skłonnością do rozwoju zapalenia błony naczyniowej^{11,15}.

Pomimo uszkodzenia bariery krew-siatkówka, oko nadal jest w stanie bronić się przed reakcjami zapalnymi. W 1987 r. stwierdzono, że komórki glejowe Mullera pełnią rolę potencjalnych komórek supresyjnych, zdolnych do zahamowania proliferacji limfocytów T-pomocniczych o właściwościach uweitogennych¹¹. W następnych latach wiele innych komórek okazało się posiadać podobne właściwości; komórki nabłonka ciała rzęskowego, komórki mięższowe tęczęwki i ciała rzęskowego, fibroblasty rogówki oraz komórki śródbłonka rogówki. Komórki te, nazywane „resident cells”, stanowią drugą linię obrony.

Płyny wewnątrzgałkowe stanowią trzecią zapórę obronną. Limfocyty, które przedostały się przez barierę krew-siatkówka oraz przez barierę komórek o właściwościach supresyjnych są przechwytywane przez immunosupresyjne środowisko wewnątrzgałkowych płynów. Zarówno ciecz wodnista, jak i szklistka, zawierają rozpuszczalne czynniki, hamujące aktywację limfocytów i ich proliferację²⁰. Supresyjne właściwości wewnątrzgałkowych płynów są uzależnione od czynników wytwarzanych przez komórki wyścielające jamy gałki ocznej. Dwa z nich zostały zidentyfikowane jako prostaglandyna oraz czynnik wzrostu nowotworowego (TGF gamma). Ten ostatni działa prawdopodobnie poprzez zjawisko ACAID.

Modele doświadczalne autoimmunologicznych zapaleń błony naczyniowej

Od wielu lat modelem autoimmunologicznych reakcji zapalnych tkanek oka człowieka jest eksperymentalne autoimmunologiczne zapalenie błony naczyniowej i siatkówki (experimental autoimmune uveoretinitis-EAU)^{7,8,10,12}. Reakcje zapalne są wywołane na drodze parenteralnej immunizacji zwierząt doświadczalnych oczyszczonymi antygenami siatkówkowymi, zmieszanyymi z adjuwantem lub poprzez przetransferowanie uczulonych limfocytów T-pomocniczych. Znanych jest pięć uweitogennych białek siatkówki, które w określonych warunkach (wewnętrzna dysregulacja układu immunologicznego, predyspozycje genetyczne, czynniki zewnętrzne) mogą wywołać zapalenie błony naczyniowej. Wszystkie z nich zostały wyizolowane z warstwy komórek fotoreceptorowych; są to: antygen S (S-Ag), międzyreceptorowe białko wiążące retinoid (IRBP), rodopsyna, transducyna, fosfodiesteraza cyklicznego GMP^{2,17-19}. Broekhuysse i wsp. poddają w wątpliwość uweitogennosc tych dwóch ostatnich⁴.

Ostatnio w ośrodku holenderskim powstały dwie nowe formy doświadczalnego zapalenia błony naczyniowej: „experimental autoimmune anterior uveitis” (EAAU) oraz „experimental autoimmune posterior uveitis” (EAPU), wywołane na drodze immunizacji polipeptydami wyizolowanymi z nabłonka barwnikowego siatkówki (PEP-X i PEP-65)⁴⁻⁶. EAAU oraz EAPU różnią się obrazem klinicznym od EAU brakiem występowania zapalenia neurosensorycznej siatkówki i jej naczyń oraz zapalenia szyszynki, które z kolei towarzyszą zapaleniom błony naczyniowej, indukowanym autoantigenami fotoreceptorowymi. Jednak zarówno EAU, jak i EAAU oraz EAPU mogą zostać przeniesione za pomocą uczulonych limfocytów T-pomocniczych oraz zahamowane cyklosporyną, co sugeruje wspólny komórkowo-T-zależny patomechanizm tych chorób.

Typy reakcji immunologicznych w endogennych zapaleniach błony naczyniowej

Do chwili wywołania pierwszego eksperymentalnego zapalenia błony naczyniowej, III typ reakcji immunologicznej z udziałem kompleksów immunologicznych był uważany za pierwotny i jedyny mechanizm wewnątrzgałkowych procesów zapalnych, prowadzący do destrukcji tkanek oka. Obecnie hipoteza ta okazała się odgrywać bardziej ograniczoną rolę. Badania nad mechanizmami odpowiedzi immunologicznej oka w przebiegu EAU, wskazują na decydującą rolę nadwrażliwości typu późnego z udziałem specyficznych limfocytów T-pomocniczych (IV typ reakcji immunologicznej)^{1,8,10-12}. Uważa się, że jedynym miejscem, gdzie reakcje immunologiczne z udziałem przeciwciał mają decydujące znaczenie, jest zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej w przebiegu którego stwierdza się obecność kompleksów immunologicznych w przedniej komorze^{12,16}.

Nie można jednak całkowicie wykluczyć współistnienia dwóch typów odpowiedzi immunologicznej, tj. komórkowej i humoralnej¹⁶.

Aspekty genetyczne w endogennych zapaleniach błony naczyniowej

Tolerancja immunologiczna narządu wzroku jest kontrolowana mechanizmami ogólnoustrojowymi oraz lokalnymi. W pewnych warunkach dochodzi jednak do przełamania tych barier obronnych. Okazuje się, że podatność danego organizmu na rozwój reakcji zapalnych w tkankach oka jest uwarunkowana genetycznie, czego dowiodły badania doświadczalne na gryzoniach. U człowieka badania kliniczne wskazały na predyspozycje zależne od płci, przynależności do określonej grupy etnicznej oraz obecności określonych antygenów zgodności tkankowej MHC^{9-11,13}. Obok czynników MHC-zależnych istnieje uwarunkowanie MHC-niezależne, stanowiące tzw. „tło genetyczne”. Należą do nich modulujące odpowiedź immunologiczną limfokiny, mechanizmy naczyniowe zależne od komórek tucznych oraz regulacja hormonalna^{9,10}. U pewnych szczepów zwierząt doświadczalnych zauważono zahamowanie EAU po podaniu rekombinowanego interferonu gamma (IFN gamma). I odwrotnie, podanie monoklonalnych przeciwciał przeciwko IFN gamma, doprowadziło do rozwoju pełnego obrazu choroby^{9,10}. Wspomniano już wcześniej o zaobserwowanej u gryzoni zależności pomiędzy ilością mastocytów a skłonnością organizmu do rozwoju reakcji zapalnych w tkankach oka. Mediatorzy uwalniane z komórek tucznych (histamina, serotonina, leukotrieny) zwiększając przepuszczalność naczyń, powodują miejscowy wzrost ilości aktywnych substancji, indukujących odczyn zapalny. Jeśli istnieją indywidualne różnice w ilości komórek tucznych u człowieka, to prawdopodobnie mogą stać się one w pewnych warunkach czynnikiem predysponującym do rozwoju autoimmunologicznego zapalenia błony naczyniowej^{9,10}. Regulacja hormonalna, zależna od poziomu w surowicy hormonów sterydowych kory nadnerczy, będących modulatorami odpowiedzi immunologicznej, również wydaje się odgrywać ważną rolę w kontroli reakcji zapalnych oka. Podanie bowiem, wysokich dawek deksametazonu zwierzętom doświadczalnym, spowodowało, iż stały się one odporne na rozwój EAU^{9,10}.

Przedstawione powyżej wyniki badań laboratoryjnych, wskazują na zmienną rolę w patogenezie endogennego zapalenia błony naczyniowej „tła genetycznego”, które decyduje o tym, czy osobnik z odpowiednim haplotypem w określonych warunkach, rozwinię autoimmunologiczną reakcję zapalną w stosunku do własnych antygenów oka¹⁰. Na tej podstawie możemy wyjaśnić dlaczego tylko niektóre osoby z uwarunkowanymi genetycznie czynnikami ryzyka będą chorowały¹⁰.

Badania kliniczne i doświadczalne nad autoimmunologicznymi mechanizmami w endogennych za-

paleniach błony naczyniowej, niosą ze sobą nowe odkrycia i koncepcje, ale jednocześnie są źródłem wielu nowych niewiadomych, gdyż jak powiedział Nussenblatt, jeden z czołowych badaczy w tej dziedzinie: „Im więcej poznajemy, tym bardziej zdajemy sobie sprawę z tego, jak mało wiemy”¹⁶.

Piśmiennictwo

- Atalla L., Linker-Israeli M., Steinman L., Rao N. A.: Inhibition of autoimmune uveitis by anti-CD4 antibody. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 31: 1264-1270 (1990).
- Baker C. F., Billingham R. E.: Immunologically privileged sites. *Adv. Immunol.* 25: 1-54 (1977).
- Broekhuysse R. M., Kuhlmann E. D., Winkens H. J.: Opsin for immunological studies. *Curr. Eye Res.* 4: 229-232 (1983).
- Broekhuysse R. M., Kuhlmann E. D., Winkens H. J., Van Vugt A. H.: Experimental autoimmune anterior uveitis (EAAU), a new form of experimental uveitis. I. Induction by a detergent-insoluble intrinsic protein fraction of the retinal pigmented epithelium. *Exp. Eye Res.* 52: 465-474 (1991).
- Broekhuysse R. M., Kuhlmann E. D., Winkens H. J.: Experimental autoimmune anterior uveitis (EAU), II. Dose-dependent induction and adoptive transfer using a melanin-bound antigen of the retinal pigment epithelium. *Exp. Eye Res.* 55: 401-411 (1992).
- Broekhuysse R. M., Kuhlmann E. D., Winkens H. J.: Experimental autoimmune posterior uveitis accompanied by epitheloid cell accumulation (EAPU). A new type of experimental ocular disease induced by immunization with PEP-65, a pigment epithelial polypeptide preparation. *Exp. Eye Res.* 55: 819-829 (1992).
- Broekhuysse R. M., Kuhlmann E. D.: Experimental autoimmune anterior uveitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 34: 689-670 (1993).
- Caspi R. R., Chan C. C., Wiggert B., Chader G. J.: The mouse as a model of experimental autoimmune uveoretinitis. *Curr. Eye Res.* 9: 169-174 (suppl. 1990).
- Caspi R. R.: Immunogenetic aspects of clinical and experimental uveitis. *Reg. Imm.* 4: 321-330 (1992).
- Caspi R. R., Chan C. C., Fujino Y., Oddo S., Najafian F., Bahmanyar S., Heremans H., Wilder R. L., Wiggert B.: Genetic factors in susceptibility and resistance to experimental autoimmune uveoretinitis. *Curr. Eye Res.* 11: 81-86 (suppl. 1992).
- Caspi R. R., Nussenblatt R. B.: Natural and therapeutic control of ocular autoimmunity — rodent and man. *Autoimmunity*: 1-26. (A. Coutinho i M. Kazatchkine 1993).
- De Kozak Y., Mirshahi M.: Experimental autoimmune uveoretinitis: idiopathic regulation and disease suppression. *International Ophthalmol.* 14: 43-56 (1990).
- Derhaag P. J. F. M., Feltkamp T. E.: Acute anterior uveitis and HLA-B27. *International Ophthalmol.* 14: 19-23 (1990).
- Hirota S., Tanaka T., Nussenblatt R. B., Palestine A. G., Wiggert B., Redmond T. M., Chader G. J., Gery I.: Lymphocyte responses to retinal — specific antigens in uveitis patients and healthy subjects. *Curr. Eye Res.* 7: 392-402 (1988).
- Moehizuki M., Kuwabara T., Chan C. C., Nussenblatt R. B., Metcalfe D. D., Gery I.: An association between susceptibility to experimental autoimmune uveitis and choroidal mast cell numbers. *J. Immunol.* 133: 1699-1701 (1984).
- Nussenblatt R. B.: Immunoregulation of uveitis. *International Ophthalmol.* 14: 13-18 (1990).
- Pfister C., Chabre G., Plouet J., Tuyen V. V., De Kozak Y., Faure J. P., Kuhn H.: Retinal S-antigen identified as the 48K protein regulating light-dependent phosphodiesterase in rods. *Science* 228: 891-893 (1985).
- Redmond T. M., Wiggert B., Robey F. A., Nguyen N. Y., Lewis M. S., Lee L., Chader G. J.: Isolation and characterization of monkey interphotoreceptor retinoid-binding protein, a unique extracellular matrix component of the retina. *Biochemistry* 24: 787-793 (1985).
- Singh V. K., Kalra H. K., Yamaki T. A., Donoso L. A., Shinohara T.: Molecular mimicry between a uveitopathogenic site of S-antigen and viral peptides. Induction of EAU in Lewis rats. *J. Immunol.* 144: 1282-1287 (1990).
- Yoshitoshi T., Shichi H.: Immunosuppressive factors in porcine vitreous body. *Curr. Eye Res.* 10: 1141-1149 (1991).

Praca wpłynęła: 30.01.1995 (242)

Jakub Józef Kałużny

Wyniki keratotomii radialnej w ocenie pacjentów

Results of radial keratotomy in patients' evaluation

Summary. Purpose: To present the preliminary report concerning the problem how the patients who underwent radial keratotomy evaluate the surgery itself and its results. Methods: Questionnaire forms were sent to 60 patients operated on in the years 1990-1993. There were 11 questions about the decision of operation, its course, possibly complications and results. Results: Forms were returned by 49 patients (81.7%). 94 % of patients were satisfied with the results achieved. There were great differences between the patients and doctors as to the medical and professional indications for radial keratotomy. According to patients they exist in 73.5 % cases, from the medical point of view — only in 45%.

Hasła: keratotomia radialna, wyniki w ocenie pacjentów
Key words: radial keratotomy, results in patients' evaluation

Keratotomia radialna jest operacją, która w Polsce budzi duże zainteresowanie zarówno chorych jak i lekarzy, choć nadal wykonywana jest dość rzadko. W USA, po okresie pewnej ostrożności zabieg ten przeżywa renesans. W roku 1993 około 40 % okulistów amerykańskich zajmujących się chirurgią załmy wykonywało również keratotomię radialną^{4,5}.

Powszechnie przyjmuje się, że głównymi wskazaniami do keratotomii radialnej są względy kosmetyczne^{2,3,6}. W pewnym stopniu potwierdzają to wcześniejsze doniesienia z kliniki bydgoskiej^{2,3}, gdzie w ponad połowie przypadków operację wykonano ze wskazań kosmetycznych mimo, że początkowo starano się kwalifikować tylko chorych ze wskazaniami medycznymi lub zawodowymi. Niezależnie od wskazań operacja ta ma na celu poprawę komfortu widzenia i ułatwienie życia. Niezwykle ważna jest więc tutaj ocena wyników operacji przez samych zainteresowanych. W dostępnej literaturze praktycznie brak tego typu informacji. Jedynie Casebeer¹ wspomina, że 99 % jego chorych było zadowolonych z wyniku tego zabiegu.

Celem niniejszej pracy jest wstępna ocena zabiegów keratotomii radialnej oraz ich rezultatów w odczuciu chorych operowanych w naszej Klinice.

Z Kliniki Okulistycznej AM w Bydgoszczy

Kierownik: prof. dr hab. Józef Kałużny

Reprint requests to:

Lek. med. Jakub J. Kałużny

ul. Kilińskiego 3, 85-670 Bydgoszcz

Materiał, metodyka, wyniki

W latach 1990-1993 w Klinice Okulistycznej AM w Bydgoszczy u sześćdziesięciu osób wykonano keratotomię radialną w większości przypadków obustronnie. Wiek operowanych wahał się od 21 do 43 lat. Zależnie od wskazań chorych podzielono na cztery grupy. Do pierwszej zaliczono 18 osób z różnowzrocznością przekraczającą trzy dioptrie (30%). W drugiej znalazło się pięć osób (8,3%) z nieznacznie krótkowzroczną w granicach od -3,5 Dsph i -3,5 Dcyl do -9,0 Dsph i 5,5 Dcyl. Trzecia stanowiły cztery osoby (6,7%) u których keratotomię radialną wykonano ze wskazań zawodowych (aktorka, śpiewaczka operowa, cywilny pracownik wojska i kierowca). W grupie czwartej znalazły się 33 osoby (55%) z wadą wzroku od -4,5 D do -10,0 D, gdzie operację wykonano ze wskazań kosmetycznych.

Do wszystkich osób u których minęło co najmniej 6 miesięcy od operacji rozესlano ankietę z szeregiem pytań. Zwrot wypełnionej ankiety uzyskano od 49 osób (81,7%). Poniżej przedstawiam ankietę wraz z odpowiedziami:

- O możliwości operacyjnej korekcji wady wzroku dowiedziałem się:

— od krewnych lub znajomych	7 (14,3%)
— od okulisty	20 (40,8%)
— z prasy, radia lub telewizji	16 (32,6%)
— od osoby, która przeżyła operację refrakcyjną	6 (12,2%)
- Jakie względy zadczywały o poddaniu się operacji:

— kosmetyczne (niechęć do noszenia okularów)	13 (26,5%)
— złe widzenie spowodowane astygmatyzmem	7 (14,3%)
— duża różnica widzenia pomiędzy jednym okiem a drugim	14 (28,6%)
— potrzeby zawodowe	15 (30,6%)