

Marta Misiuk-Hojło

Zapalenie naczyńkowo-siatkówkowe — formy kliniczne a modele doświadczalne

Posterior uveitis — clinical forms and experimental models

Summary: The author presented contemporary views concerning etiology and clinical forms of endogenous posterior uveitis as well as the experimental models and histopathological studies of these diseases. The similarities between clinical and experimental forms of chroiditis are emphasized.

Hasła: zapalenie naczyńki, doświadczalne zapalenie naczyńki

Key words: uveitis, experimental uveitis

Autoagresja skierowana przeciwko białkom siatkówki i powodująca powstanie zapalenia naczyńkowo-siatkówkowego jest jednym z wiodących tematów we współczesnej immunopatologii oka z kilku względów. Po pierwsze, autoantygeny fotoreceptorów są jednocześnie białkami o dużym znaczeniu w procesie widzenia. Po drugie, modele eksperymentalne zapaleń naczyńkowych doskonale nadają się do badań mechanizmów miejscowych reakcji odpornościowych i do prób terapeutycznych^{22,25}. Podobne procesy autoimmunizacyjne występują u człowieka w wielu schorzeniach siatkówki i naczyńki, a więc mogą tłumaczyć mechanizmy patogenetyczne tych schorzeń.

Określenie „zapalenie błony naczyńkowej” używane jest w odniesieniu do zespołu jednostek chorobowych, które traktowane są jako odrębne formy kliniczne ale mają wiele cech wspólnych.

Kliniczne i patogenetyczne podstawowe znaczenie ma rozróżnienie zapalenia przedniego i tylnego odcinka błony naczyńkowej. Zapalenie przedniego odcinka najczęściej objawia się w postaci ostrego stanu zapalnego, niekiedy wygasającego samoistnie, częściej występującego u nosicieli antygeny HLA B27. Chociaż w wielu przypadkach istotną rolę odgrywają czynniki infekcyjne, często etiologia schorzenia pozostaje nieznana. Istnieje kilka modeli doświadczalnych zapalenia przedniego odcinka naczyńki. Najczęściej stosowany jest model wywołany przez systemowe lub dogławkowe wstrzyknięcie endotoksyny^{13,21}. W kilkanaście godzin później pojawia się ostry stan zapalny tęczy i ciała rzęskowego, który wygasa po okresie od 24 do 48 godzin.

Inną postacią eksperymentalnego zapalenia przedniego odcinka naczyńki jest stan zapalny związany z zapaleniem stawów wywołanym adjuwantem Freund²³. Wstrzyknięcie w tylne łapy kompletnego adjuwantu Freund powoduje reumatoidalne zapalenie stawów u podatnych zwierząt. Zazwyczaj są to szczury rasy Lewis, u których w 60% przypadków rozwija się ostre zapalenie przedniego odcinka naczyńki. Chociaż początkowo sądzono, że występuje tu autoagresja skierowana przeciwko kolagenowi typ II²⁴, obecnie uważa się, że za rozwój zapalenia odpowiedzialne jest molekularne podobieństwo między białkiem mycobacterium w adjuwancie a białkowo-węglowodanowym składnikiem chrząstki⁵. Ma to istotne znaczenie dla zapalenia odcinka przedniego naczyńki, ponieważ podobny, jeśli nie identyczny składnik znaleziono w prawidłowym ciele szklistym. Tłumaczyłoby to częste współistnienie zaburzeń tkanki łącznej z zapaleniami błony naczyńkowej.

Endogenne zapalenie tylnego odcinka błony naczyńkowej, któremu poświęca się obecnie coraz więcej uwagi w badaniach eksperymentalnych, obejmuje szereg postaci klinicznych. Należą do nich: zapalenie pośredniego odcinka naczyńki (intermediate uveitis), zapalenie naczyń siatkówki idiopatyczne (idiopathic retinal vasculitis), zapalenie naczyń siatkówki na tle sarkoidozy (sarcoid vasculitis), choroidoretinopatia typu birdshot, choroba Behçeta, choroba Vogt-Koyanagi-Harada, niektóre epiteliopatie barwnikowe, ostra martwica siatkówkowa, rozsiane zapalenie naczyńki.

Postacie kliniczne zapalenia tylnego odcinka błony naczyńkowej

Niektóre z wyżej wymienionych schorzeń, ze względu na charakteryzujące je określone objawy, nie

przedstawiają większych trudności diagnostycznych. I tak np. w zapaleniu pośredniego odcinka naczyńki występują objawy stanu zapalnego w obwodowym obszarze szklistkowo-siatkówkowym oraz cystowaty obrzęk płamki, dla choroidoretinopatii typu birdshot²⁰ charakterystyczne są liczne rozproszone ogniskowe zmiany na poziomie naczyńkowo-siatkówkowym, z minimalnymi objawami zapalenia naczyń. W chorobie Vogt-Koyanagi-Harada często występuje wysiękowe odwarstwienie siatkówki w fazie ostrej, podczas gdy w okresie późniejszym stwierdza się rozsiane zmiany naczyńkowo-siatkówkowe. W chorobie Behçeta dominują objawy zapalenia naczyń siatkówki z nawracającymi atakami zapalenia tęczy z odczynem ropnym w komorze przedniej.

Niektóre typy zapalenia tylnego odcinka błony naczyńkowej sprawiają trudności diagnostyczne. Przykładem mogą być przypadki endogennego zapalenia naczyńki manifestujące się wysiękiem komórkowym w ciele szklistym i obrzękiem płamki, w których trudno ocenić stan naczyń siatkówki lub dostrzec obecność małych, rozsianych zmian ogniskowych naczyńki.

Etiologia większości omawianych schorzeń pozostaje nieznana. Zapalenie przedniej części naczyńki współistnieje z autoagresją na typ II kolagenu, co wyraża się obecnością odczynu włóknistego w obwodowej części szkliski. Inni autorzy¹⁶ sugerują, że czynnikiem wywołującym może być bakteria o niskim stopniu wirulencji, ponieważ za pomocą mikroskopu elektronowego wykryto w komórkach szkliski pewne czynniki przypominające budową bakterie. Stwierdzono też, że choroba może być przenoszona na inne zwierzęta poprzez wszczepienie fragmentów szkliski ludzkiej pobranych metodą witrektomii.

Zapalenie naczyń siatkówki towarzyszy często systemowym defektom immunologicznym i od dawna opisywane było w przypadkach sarkoidozy i stwardnienia rozsianego⁷.

Pierwszym opisanym schorzeniem o prawdopodobnej etiologii związanej z autoagresją było zapalenie współczulne gałki ocznej¹⁹, chociaż nadal nie wykryto określonego antygeny powodującego stan zapalny. Inne choroby z omawianej grupy uznane za infekcyjne to zapalenie naczyńkowo-siatkówkowe na tle toksoplazmozy, toksokariozy, onchocerkozy, infekcje wirusem herpes wywołującym ostrą martwicę siatkówki i wirusowe epiteliopatie barwnikowe.

Histopatologia zapalenia tylnego odcinka naczyńki

Szereg badań histopatologicznych podjęto w zapaleniu współczulnym. Wykazują one znaczną infiltrację naczyńki komórkami jednojądrzastymi z komórkami olbrzymimi i mikroziarniakami. Obserwowane jest zapalenie naczyń siatkówki. Charakterystyczne są tu guzki Dalen-Fuschsa¹⁹. Podobne zmiany ogniskowe i mikroziarniaki stwierdzano w sarkoidozie³ i w chorobie Vogt-Koyanagi-Hara-

da¹⁴. Infiltracja okołonaczyńowa naczyń siatkówki jest dominującą cechą w sarkoidozie³, w chorobie Vogt-Koyanagi-Harada i w chorobie Behçeta⁷. W pars planitis, obwodowe ogniskowe zapalenie naczyńki jest skojarzone z nasilonym odczynem włóknistym, prawdopodobnie odzwierciedlającym przewlekły charakter tego schorzenia.

Pomimo różnorodności klinicznej znacznego stopnia charakteryzującej omawianą grupę chorób, mają one cechy wspólne; nacieczenie szkliski komórkami zapalnymi zazwyczaj jednojądrzastymi, obecność ogniskowych guzków naczyńkowo-siatkówkowych (mikroziarniaki), zapalenie naczyń siatkówki i obrzęk płamki.

Badania immunohistochemiczne wykazały również pewne cechy wspólne. W zapaleniu współczulnym zmiany ogniskowe są początkowo nacieczone komórkami CD4+T, podczas gdy komórki CD8+ pojawiają się później. Komórki B i komórki plazmy są nieliczne⁴. Komórki CD4+ przeważały w pars planitis²⁶ i w ocznej postaci sarkoidozy³, przy nielicznych komórkach B.

Badania powyższe, mimo ich niewątpliwiej wartości, z natury rzeczy nie są w pełni satysfakcjonujące, gdyż niewiele wnoszą do kinetyki procesu zapalnego z dwóch powodów. Po pierwsze, obrazują jedynie wybrany moment z przebiegu choroby, po drugie — dotyczą wysoce selektywnego obszaru gałki ocznej.

Eksperymentalne modele zapalenia tylnego odcinka błony naczyńkowej (EZN)

Badania wykazały, że doświadczalne zapalenie naczyńki wywołane przez antygeny siatkówkowe mają wiele cech wspólnych z zapaleniami błony naczyńkowej u ludzi. Najczęściej badanym modelem było ostre zapalenie naczyńki wywoływane przez siatkówkowy antygen S u szczurów rasy Lewis^{8,18}. Dochodzi tu do powstania schorzenia o ciężkim przebiegu o wyraźnie określonym czasie trwania, które dzięki temu może być modyfikowane przez rozmaite czynniki terapeutyczne lub immunologiczne^{6,22}. U szczurów rasy Lewis choroba zazwyczaj trwa krótko i ma burzliwy przebieg, podczas gdy u innych ras szczurów¹², u świnki morskiej¹⁷, i u myszy¹⁵ może mieć charakter przewlekły. U świnki morskiej pierwszym objawem jest rozlany naciek z komórek jednojądrzastych, w którym spotkać można pojedyncze makrofagi w warstwie fotoreceptorów¹⁷. Komórki te biorą udział w fagocytozie uszkodzonych zewnętrznych fragmentach pręcików. W następnym stadium pojawiają się małe ogniska komórek zapalnych w przestrzeni naczyńkowo-siatkówkowej, przypominające guzki Dalen-Fuschsa spotykane w zapaleniu współczulnym, sarkoidozie i chorobie Vogt-Koyanagi-Harada. Wysokie dawki antygeny S powodują zniszczenie warstwy fotoreceptorów i wyraźny odczyn zapalny w naczyńce. Po wygaśnięciu stanu zapalnego w jego miejscu tworzy się blizna. Ewolucja zmian miejscowych trwa od 1 do 3 tygodni.

U szczurów obserwuje się podobne zmiany po immunizacji antygenem S¹⁸. Po podaniu niskiej dawki antygeny w początkowym stadium ognisko zawiera pojedyncze komórki zapalne w warstwie fotoreceptorów, następnie dochodzi do powstania mikroziarniniaków. Poza uszkodzeniem fotoreceptorów obserwuje się infiltrację naczyń siatkówki komórkami jednojądrzastymi. Niektóre naczynia zmieniają się zapalnie, inne pozostają bez zmian. W części przypadków zakrzepy płytkowe zamykają światło naczyń siatkówki i komórki śródbłonka wykazują objawy aktywacji. Wysokie dawki antygeny S u podatnych szczurów wywołują schorzenie o ciężkim przebiegu z wysiękowym odwarstwieniem siatkówki, nacieczeniem zapalnym przestrzeni podsiatkówkowej a nawet niekiedy z ostrą martwicą siatkówki. Właśnie ta ostra forma EZN bywa najczęściej przedmiotem badań.

Przewlekła choroba, zarówno u myszy, szczura i świnki morskiej²¹⁻²³ powoduje rozległy ubytek fotoreceptorów i uogólnioną atrofię warstw siatkówki w późniejszych stadiach. W tym okresie można zauważyć ogniska podsiatkówkowej neowaskularyzacji, przypominające późny odczyn w przewlekłym wewnątrzgałkowym zapaleniu u człowieka w takich chorobach jak np. choroidoretinopatia typu birdshot.

U człokształtnych EZN wywołane antygenem S powoduje powstanie klinicznych i patologicznych zmian prawie identycznych ze spotkanymi w zapaleniu naczyń siatkówki u człowieka⁹. Ciężkie postaci EZN u tych zwierząt charakteryzują się ograniczonymi wysiękowymi odwarstwieniami siatkówki przypominającymi ostrą chorobę Vogt-Koyanagi-Harada.

Omówienie

Zmiany kliniczne i morfologiczne spotykane w EZN wykazują daleko idące podobieństwa do zmian występujących w prawie wszystkich postaciach zapalenia naczyń siatkówki u człowieka. W szczególności, ogniskowy mikroziarniniak (guzek Dalen-Fuchsa) jest charakterystyczny dla wszystkich form EZN i niektórych form zapalenia błony naczyniowej u człowieka. Zapalenie naczyń siatkówki jest stałą cechą w EZN u zwierząt o podobnej budowie siatkówki, jak również w większości zapaleń tylnego odcinka naczyń siatkówki u człowieka. Ostre EZN z wysiękowym odwarstwieniem siatkówki można porównać do ciężkiej formy choroby Vogt-Koyanagi-Harada. Przewlekłe EZN z postępującym uszkodzeniem fotoreceptorów, rozsianymi ogniskami zapalnymi i późnym nowotwórstwem podsiatkówkowym przypominają zmiany w nieleczonym zapaleniu współczulnym, postaci ocznej sarkoidozy i choroidoretinopatii typu birdshot. Tak więc można przyjąć, że modele EZN odgrywać mogą istotną rolę w badaniach nad patogenezą zapaleń naczyń siatkówki.

Nadal nie ma zgodności, jaki antygen wywołuje zapalenie błony naczyniowej u człowieka i dlaczego

badanie odczynów immunologicznych na antygeny siatkówkowe w tym schorzeniu nie dają jednoznacznych wyników. Być może przyczyną jest stosunkowo mała czułość dostępnych obecnie testów klinicznych. Proporcje cząstek krążących we krwi specyficznych komórek T krążących we krwi specyficznych dla poszczególnych antygenów siatkówkowych wydają się być niskie u ludzi zdrowych i nawet jeśli w stanie chorobowym zostaną zachowane, prawdopodobieństwo ich wykrycia pozostaje niewielkie.

W badaniach nad odpornością humoralną^{1,10} i komórkową^{1,11} na antygen S u pacjentów z zapaleniem naczyń siatkówki, w niektórych próbkach wykryto specyficzną dla tego antygeny odpowiedź immunologiczną.

Wykrycie inicjującego autoantygeny może mieć mniejsze znaczenie niż ustalenie jak dochodzi do ponownego zapalnego odczynu autoimmunologicznego. Przerwanie tej wtórnej odpowiedzi poprzez stosowanie odpowiedniej immunoterapii mogłoby być bardziej skuteczne niż próby zahamowania ekspresji autoantygeny.

Piśmiennictwo

1. Alonso A., Bearra A., Scavini L.M., Rodriguez S.M.: Immunological findings in human beings with autoimmune uveitis. *Allergol. Immunopathol. (Madr)* 16 (6): 417-420 (1988).
2. Ben Ezra D., Cohen E.: Treatment and visual prognosis in Behçet disease. *Brit. J. Ophthalmol.* 70: 589-592 (1988).
3. Chan C., Metzger R., Palestin A.: Immunohistopathology of ocular sarcoidosis. *Arch. Ophthalmol.* 105: 1398-1402 (1987).
4. Chan C., Nussenblatt R., Fujikawa L.: Sympathetic ophthalmia: immunological findings. *Ophthalmology* 93: 690-695 (1986).
5. Cohen J.R.: The self, the world and autoimmunity. *Sci. American* 258: 34-80 (1988).
6. De Kozak Y., Sakai J., Sainte-Laudy J.: Pharmacological modulation of IgE-dependent mast cell degranulation in experimental autoimmune uveoretinitis. *Jap. Ophthalmol.* 27: 598-609 (1983).
7. Dinning W.J.: Systemic inflammatory disease and the eye (Wright; Bristol) 1987.
8. Donoso L.A., Merryman C.F., Sery T.W.: S-antigen: Characterization of a pathogenic epitope which mediates experimental autoimmune uveitis and pinealitis in Lewis rats. *Curr. Eye Res.* 6: 1151-1159 (1987).
9. Faure J.P., Lê Hoang P., Takano S.: Uvéo-rétinite expérimentale induite par l'antigène S rétinien chez le singe. *J. Fr. Ophthalmol.* 4: 465-472 (1981).
10. Forrester J.V., Stott D., Hercus K.: Naturally occurring antibodies to bovine and human retinal S-antigen. *Brit. J. Ophthalmol.* 73: 155-159 (1989).
11. Froebel K.S., Armstrong S.S., Cliffe A.M.: An investigation of the general immune status and specific immune responsiveness to retinal S-antigen in patients with chronic posterior uveitis. *Eye* 3: 263-270 (1989).
12. Gery I., Robinson W.G., Shichi H.: Differences in susceptibility to experimental autoimmune uveitis among rats of various strains. W: O'Connor G.R., Chandler J.W. *Advances in Immunology and Immunopathology of the Eye*. Masson, New York: 242-245 (1985).
13. Herborn C.P., Okumura A., Mochizuki A.: Immunopharmacological analysis of endotoxin-induced uveitis in the rat. *Exp. Eye Res.* 48: 693-705 (1989).
14. Inomata H., Minei M., Taniguchi Y., Nishimura F.: Choroidal neovascularization in long-standing case of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Jpn. J. Ophthalmol.* 27: 9-26 (1983).
15. Iwase K., Fuji Y., Nakashima I.: A new model for experimental autoimmune uveoretinitis in the mouse. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 29 (suppl): 39 (1988).
16. Johnson L.A., Wirosko E.: Chronic idiopathic vitritis. Ultra structural properties of bacteria-like bodies within vitreous leukocyte phago-lysosomes. *Am. J. Clin. Pathol.* 86: 19-30 (1986).
17. Meyers-Elliott R.L.,

Ganmon R.A., Sumner H.L., Shimizu T.: Experimental retinal autoimmunity in strain-15 guinea pigs. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 27:81-95 (1983).
- 18. Misiuk-Hojło M., Ruiz-Moreno J., Thillaye B., De Kozak Y.: Eksperymentalne autoimmunologiczne zapalenie naczyń siatkówki wywołane immunizacją antygenem S. *Klin. Oczna* 95: 101-104 (1983).
- 19. Müller-Hermelink H.K., Kraus-Mackiw E., Daus W.: Early stage of human sympathetic ophthalmia. Histologic and immunopathologic findings. *Arch. Ophthalmol.* 102: 1353-1357 (1984).
- 20. Priem H.A., Kijlstra A., Noens L., Baarsma G.S.: HLA typing in birdshot chorioretinopathy. *Amer. J. Ophthalmol.* 105: 182-185 (1988).
- 21. Rosenbaum J.T., McDevitt H.O., Gus R.B., Egbert P.R.: Endotoxin-induced uveitis in rats as a model for human disease. *Nature* 286: 611-61 (1980).
- 22. Ruiz-Moreno J.M., Misiuk-

-Hojło M., Thillaye B., De Kozak Y.: Suppression of experimental autoimmune uveoretinitis by prazosin, an alpha 1-adrenergic receptor antagonist. *Curr. Eye Res.* — 23. Steffan C., Wick G.: Delayed hypersensitivity reactions to collagen in rats with adjuvant-induced arthritis. *Z. Immunoforsch.* 141: 169-180 (1971).
- 24. Stuart J.M., Townes A.S., Kang A.H.: Type II collagen-induced arthritis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 480: 355-362 (1985).
- 25. Wacker W.B.: Retinal autoimmunity: two decades of research. *Jpn. J. Ophthalmol.* 31: 188-196 (1987).
- 26. Wetzig R., Chan C., Nussenblatt R.: Clinical and immunopathological studies of pars planitis in a family. *Brit. J. Ophthalmol.* 72: 5-10 (1988).

Praca wpłynęła: 05.10.1993