

Wspólne podłoże immunogenetyczne zapalenia części płaskiej ciała rzęskowego i stwardnienia rozsianego — opis przypadku

Common immunogenic background of pars planitis and multiple sclerosis — a case report

Ewa Migdał¹, Iwona Helemejko³, Edyta Musielak³, Anna Turno-Kręcicka^{1,3}, Marta Misiuk-Hojto^{1,3}, Dorota Szumny^{1,2,3}

¹ Katedra i Klinika Okulistyki, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556, Wrocław, PL,

² Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Mikulicza-Radeckiego 2, 50-345 Wrocław, PL,

³ Klinka Okulistyki, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556, Wrocław, PL

Streszczenie

Wstęp: Stwardnienie rozsiane (SM) jest najczęstszą chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o nieznannej etiologii. Istnieje hipoteza o interakcji między głównym kompleksem zgodności tkankowej (HLA), aktywacją limfocytów T i nieznanymi czynnikami inicjującymi zaburzenia odpowiedzi immunologicznej. Wykazano zwiększoną częstość występowania zapalenia błony naczyniowej u chorych z SM, którego najczęstszą postacią jest zapalenie części płaskiej ciała rzęskowego (PP).

Opis przypadku: U 16-letniej kobiety rozpoznano ciężkie PP. Na podstawie badań diagnostycznych i obrazowych OUN nie odnaleziono etiologii zapalenia. Ze względu na obecność objawów ocznych zdiagnozowano PP. Pacjentce podano enkorton, cyklosporynę, deflazacort p.o. i triamcynolon o/gałkowo, osiągając stabilizację stanu miejscowego. Na podstawie wywiadu stwierdzono, że siostra pacjentki miała nagłe pogorszenie funkcji motorycznej. W oparciu o MRI, rozpoznano SM i rozpoczęto terapię steroidami oraz interferonem-beta z poprawą stanu klinicznego.

Wnioski: Ze względu na tło genetyczne i predyspozycje do wystąpienia obu chorób, ważne jest, aby wykonać szerszą diagnostykę u bezpośrednich członków rodziny pacjentów z SM i PP.

Słowa kluczowe: Stwardnienie rozsiane, choroby autoimmunologiczne, podłoże genetyczne, zapalenie błony naczyniowej, zapalenie części pośredniej błony naczyniowej

Abstract

Background: Multiple sclerosis (MS) is the most common central nervous system disease (CNS) with unknown etiology. There are hypotheses about interactions between the major histocompatibility complex (HLA), activated T cells and unidentified factors initiating abnormal immune response. There was shown an increased incidence of uveitis among patients with MS. The most common form of uveitis in MS is pars planitis (PP).

Case Report: A 16-years-old women who was diagnosed with severe PP. A series of diagnostics and imaging study of CNS were performed but could not find the aetiology of inflammation. Due to the presence of the ocular symptoms the diagnosis of PP was made. The patient was treated with oral enkorton, cyclosporine and deflazacort and peribulbar injections of triamcinolone, reaching a stabilization of the local state. Based on the interview it was found that patient's sister had a sudden deterioration in motor activity. Based on her MRI, MS was diagnosed and started steroid therapy and interferon-beta with improvement of the clinical condition.

Conclusions: Because of the genetic background and familial predisposition to the occurrence of both diseases, it is important to perform wider diagnostics in the immediate family members of patients with MS and PP.

Key words: Multiple sclerosis, autoimmune diseases, genetic linkage, uveitis, pars planitis

Otrzymano: 02-01-2015 → Zaakceptowano: 22-06-2016 → Opublikowano: 8-07-2016

✉ Dorota Szumny, Katedra i Zakład Farmakologii, UM we Wrocławiu, ul. Mikulicza-Radeckiego 2, 50-345 Wrocław, tel. +48 71 784 14 52, e-mail: dorotaszumny@wp.pl

Wstęp

Stwardnienie rozsiane (sclerosis multiplex, SM) jest najczęstszą pierwotną chorobą ośrodkowego układu nerwowego, którego istotą jest występowanie nieregularnie rozsianych ognisk demielinizacji zwłaszcza w istocie białej OUN. Choroba występuje przeważnie u ludzi młodych, w przedziale wiekowym 20-40 r.ż. Opierając się o dane epidemiologiczne można przyjąć, że w Polsce co roku na stwardnienie rozsiane zapada ponad 400 osób [1]. Ma ono charakterystyczny przebieg z okresami rzutów, z typowymi objawami neurologicznymi, oraz remisji, gdy dochodzi do całkowitego lub częściowego wycofania się objawów. Kolejny nawrót choroby wystąpić może po różnym okresie czasu, doprowadzając do inwalidztwa po kilku rzutach [2].

Etiologia tego schorzenia nie jest dokładnie poznana. W jednej z hipotez wysuwa się pogląd, iż SM jest wynikiem istniejących interakcji między głównym układem zgodności tkanekowej (HLA), aktywowanymi komórkami T oraz dotychczas niezidentyfikowanymi antygenami peptydowymi zapoczątkującymi nieprawidłową odpowiedź układu odpornościowego [3–6]. Bierze się również pod uwagę mechanizmy autoimmunologiczne, jako wynik odpowiedzi na nieznanne antygeny wirusowe, czynniki środowiskowe lub nieprawidłową reakcję odpornościową związaną z niektórymi haplotypami układu HLA [7].

Ponieważ w chorobach demielinizacyjnych dochodzi do uszkodzenia i rozpadu osłonek mielinowych w OUN, zmiany te mogą prowadzić również do pojawienia się objawów okulistycznych. Do najczęstszych należą: pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, oftalmoplegia międzysądrowa, oczopląs, porażenie nerwu okoruchowego, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego oraz zapalenie części pośredniej błony naczyniowej (PP — *pars planitis*).

Chcielibyśmy przedstawić ciekawy przypadek pacjentki z zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej, u której początkowo nie udało się zdiagnozować przyczyny stanu zapalnego. Dopiero zdiagnozowanie SM u jej siostry, wykonanie badań układu HLA u obu pacjentek oraz obserwacja umożliwiły postawienie rozpoznania zapalenia części pośredniej błony naczyniowej związanego przyczynowo z odpowiednim układem HLA oraz SM.

Opis przypadku 1

U pacjentki, lat 16 w 2005 r. rozpoznano zapalenie części pośredniej błony naczyniowej o ciężkim przebiegu. Wykonano szereg badań diagnostycznych w kierunku: *Borrelia* (IgM, IgG), *Toxoplasma* (IgM, IgG), *Herpes* (IgM, IgG), *CMV* (IgM, IgG), kiły i gruźlicy na podstawie których nie udało się ustalić etiologii zapalenia. Badanie obrazowe OUN nie wykazało ognisk demielinizacji ani innych nieprawidłowości. Ze względu na występowanie następujących objawów: zamglone widzenie, męty w polu widzenia, „kule śnieżne” i komórki zapalne w przedniej części ciała szklonego, zgodnie z wytycznymi IUSG postawiono rozpoznanie *pars planitis*. Pacjentka leczona była doustną steroidoterapią w dawkach 50 µg/kg m.c. enkortonu, iniekcjami około-

gałkowymi triamcinolonu z powodu cystowatego obrzeku plamek obu oczu, doustnie cyklosporyną (Neoral w dawkach 5–7 mg/kg.m.c. w dwóch dawkach podzielonych, okresowo w połączeniu z kortykosteroidami). W październiku 2009 r. odstawiłno cyklosporynę (Neoral) i zastosowano deflazacort (Calcort) w dawce 1mg/kg m.c., osiągając stabilizację stanu miejscowego.

Opis przypadku 2

Z wywiadu ustalono, że u 18-letniej siostry pacjentki, w 15 r.ż. (2006 r.) stwierdzono nagłe pogorszenie sprawności ruchowej. W obrazie MRI wykazano obecność ognisk demielinizacyjnych w istocie białej mózgu. Na podstawie badań dodatkowych w kierunku *Borrelia* (IgM, IgG), *Toxoplasma* (IgM, IgG), *Herpes* (IgM, IgG), *CMV* (IgM, IgG) oraz obrazu klinicznego wykluczono zapalne tło opisywanych zmian. Wykonano również badania w kierunku antykoagulantu toczeniowego, ANA i ANCA uzyskując wynik ujemny. Badanie wzrokowych potencjałów wywołanych przedstawiało wynik obustronnie prawidłowy. Badanie okulistyczne również nie wykazało zmian. Na podstawie powyższych badań postawiono rozpoznanie stwardnienia rozsianego i rozpoczęto steroidoterapię uzyskując poprawę stanu klinicznego. W 2007 r. u pacjentki stwierdzono kolejny rzut choroby i progresję zmian w MRI głowy. W kolejnym badaniu potencjałów wzrokowych i badaniu okulistycznym nie stwierdzono cech patologicznych. Nie uzyskano znaczącej poprawy po zastosowanej steroidoterapii. Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia interferonem beta (Rebif). W aktualnym badaniu okulistycznym: ostrość wzroku, obraz oftalmoskopowy oraz pole widzenia obustronnie w normie, w badaniu OCT grubość włókien tarczy nerwu wzrokowego oraz grubość włókien w plamce obustronnie prawidłowe.

Dyskusja

Wielu badaczy wykazało zwiększoną częstość występowania zapaleń błony naczyniowej u pacjentów z SM wynoszącą 2,7%, co jest wartością dziesięciokrotnie wyższą w stosunku do częstości występowania tych zapaleń w populacji ogólnej [8].

Najczęstszą formą zapalenia błony naczyniowej w SM jest *pars planitis* z zapaleniem naczyń, rzadziej *panuveitis* i zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej.

Prieto et al wykazali że u 8–30% pacjentów z PP w różnie długim czasie rozwinię się SM, natomiast u nawet 25% osób ze stwardnieniem rozsianym pojawią się objawy PP [9].

Różne źródła podają rozbieżne wartości odsetka występowania PP w stwardnieniu rozsianym od 0,4 do 26,9% [9, 10]. Być może rozbieżność ta jest wynikiem niewłaściwej nomenklatury i klasyfikacji.

Według International Uveitis Study Group (IUSG) terminu zapalenie części pośredniej błony naczyniowej używa się w odniesieniu do zapalenia wewnątrzgałkowego, w którym dochodzi do gromadzenia komórek zapalnych w części płaskiej ciała rzęskowego, przedniej części ciała szklonego lub siatkówce

obwodowej oraz współwystępowaniu chorób układowych, takich jak: sarkoidoza, borelioza, kiła, toksokaroza. Pars planitis zaś, jest formą zapalenia części pośredniej błony naczyniowej o niewyjaśnionej etiologii, w którym występuje wysięk zapalny w postaci „kuli śnieżnych” i „zasp śnieżnych” w okolicy części płaskiej ciała rzęskowego oraz obwodowej siatkówki, komórki zapalne w przedniej części ciała szklonego, neowaskularyzacja u jego podstawy [11].

Objawy podmiotowe PP to: zamglone widzenie, męty w polu widzenia, przy czym ostrość wzroku przez długi czas jest dobra. Według badań przeprowadzonych przez Donaldson i in. do najczęstszych powikłań PP należą: tworzenie się błon nasiatkówkowych (36%), występowanie zaćmy (30,4%) oraz cystowaty obrzęk plamki (26,1%) [12].

Zaobserwowanie zwiększonej częstości występowania PP pacjentów z SM stało się bodźcem, do szukania związków pomiędzy tymi dwiema jednostkami chorobowymi. Najprawdopodobniej u podłoża zapalenia błony naczyniowej o niewyjaśnionej etiologii i stwardnienia rozsianego leżą zmiany genetyczne oraz procesy autoimmunologiczne.

Badania prowadzone przez Raja i in. nad PP dowodzą, że pacjenci cierpiący na ten rodzaj zapalenia są częstszymi nosicielami genu zgodności tkankowej HLA-DR15, który jest jednym z dwóch alleli (obok HLA-DR16) genu HLA-DR2. Gen HLA-DR15 stwierdzono u 46,9% pacjentów z PP w porównaniu z 23,6% w grupie kontrolnej [13, 14]. Natomiast obecność genu HLA-DR2 jest zdecydowanie częstsza u pacjentów z rozpoznaniem SM [15].

Analizę porównawczą współwystępowania alleli HLA-DR15 i obrazu klinicznego stwardnienia rozsianego w grupie 729 chorych przeprowadzili Hensiek i wsp. Stwierdzili oni obecność tych genów u 59% badanych pacjentów i szybszy początek choroby u osób z tej grupy. Ponad 66% osób z pozytywnym wynikiem stanowiły kobiety. Nie wykazali oni jednak związku między obecnością alleli HLA-DR15 a częstszym występowaniem określonego przebiegu i obrazu klinicznego SM. Nie udowodnili oni również związku między obecnością tych antygenów zgodności tkankowej a współwystępowaniem innych chorób autoimmunologicznych [16].

Doniesienia w literaturze dotyczące współwystępowania PP i SM u osób z wybranymi haplotypami układu HLA skłoniły nas do przeprowadzenia badań w kierunku obecności antygenów HLA-DR15 u obu pacjentek [17, 18]. Analiza PCR wykazała obecność antygenów HLA-DR15 zarówno u pacjentki z PP jak i u jej siostry z SM.

Kilkuletnia obserwacja pacjentki z PP nie wykazała obecności ubytków neurologicznych świadczących o SM pomimo obecności antygenów zgodności tkankowej predysponujących do jego rozwoju oraz prawdopodobieństwa rodzinnego występowania choroby. Natomiast u pacjentki ze stwardnieniem rozsianym w okresie naszej obserwacji nie występowały patologiczne objawy okulistyczne.

Czas obserwacji siostr wynosi 6 lat. Nie jest wykluczone, że przewlekła steroidoterapia ogólna mogła wpłynąć na zahamowanie ewentualnej manifestacji SM. Na podstawie piśmiennictwa ryzyko rozwoju SM u osób z PP ocenia się na ok. 40%

[19–21]. Rozwój manifestacji narządowych jest prawdopodobnie wynikiem zaburzeń równowagi między czynnikiem martwicy guza alfa (TNF alfa) a interferonem, które wykazują zależność krzyżową.

Dalsza obserwacja obu siostr – zarówno neurologiczna, jak i okulistyczna jest naszym zdaniem jak najbardziej zasadna.

Wspólne podłoże immunogenetyczne może stanowić podstawę do badań nad zapalnym, autoimmunologicznym patomechanizmem obu chorób. Wprowadzenie nowego leczenia biologicznego, modyfikującego odpowiedź układu immunologicznego, może znaleźć zastosowanie w leczeniu obu omawianych jednostek chorobowych.

Wnioski

Ze względu na genetyczne tło i rodzinną predyspozycję do występowania obu schorzeń, ważne jest, by u członków najbliższej rodziny pacjentów z SM i PP przeprowadzić szerszą diagnostykę w kierunku wyżej wymienionych jednostek chorobowych, uwzględniając również badanie układu zgodności tkankowej HLA, zwłaszcza w przypadku trudności diagnostycznych.

Bibliografia

1. Cendrowski W. *Stwardnienie rozsiane*. PZWL, Warszawa, 1993.
2. Kozubski W.P. i Liberski P.P. *Neurologia*. PZWL, Warszawa, 2008.
3. Olsson T. *Cytokine-producing cells in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis*. *Neurology*, 1995. 45(6):11.
4. Voskuhl R.R, Martin R. i McFarland H.F. *A functional basis for the association of HLA class genes and susceptibility to multiple sclerosis: cellular immune responses to myelin basic protein in multiplex family*. *J. Neuroimmunol.*, 1993. 42(2):199.
5. Fogdell-Hahn A., Ligiers A., Grønning M. et al. *Multiple sclerosis: a modifying influence of HLA class I genes in an HLA class II associated autoimmune disease*. *Tissue Antigens*, 2000. 55(2):140–8.
6. Dam-Tuxen R. i Riise E. *Antibodies against a class II HLA-peptide complex raised by active immunization of mice with antigen mimicking peptides*. *Scand J Immunol.*, sierpień 2009. 70(2):93–100.
7. Pastorino R., Menni C., Barca M. et al. *Association between protective and deleterious HLA alleles with multiple sclerosis in Central East Sardinia*. *PLoS One*, sierpień 2009. 4(8):e6526. [dostęp: 1.01.2015], dostępny w Internecie: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0006526>.
8. Keltner J.L., Johnson C.A., Spurr J.O. et al. *Baseline visual field profile of optic neuritis. The experience of the optic neuritis treatment trial*. *Optic Neuritis Study Group*. *Arch Ophthalmol*, 1993. 111:231–4.
9. Prieto J.F., Dios E., Gutierrez J.M. et al. *Pars planitis: epidemiology, treatment, and association with multiple sclerosis*. *Ocular immunology and inflammation*, 2001. 9(2):93–102.
10. Biousse V., Trichet C. i Bloch-Michel E. end Rouillet E. *Multiple sclerosis associated with uveitis in two large clinic-based series*. *Neurology*, styczeń 1999. 52(1):179–81.
11. Jabs D.A., Nussenblatt R.B. i Rosenbaum J.T. *Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group; Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the*

- First International Workshop.* Am J Ophthalmol., wrzesień 2005. 140(3):509–16.
12. Donaldson M.J., Pulido J.S., Herman D.C. *et al.* *Pars planitis: a 20-year study of incidence, clinical features, and outcomes.* Am J Ophthalmol., grudzień 2007. 144(6):812–17.
 13. Raja S.C., Jabs D.A., Dunn J.P. *et al.* *Pars planitis: clinical features and class II HLA associations.* Ophthalmology, marzec 1999. 106(3):594–9.
 14. Oruc S., Duffy B.F., Mohanakumar T. *et al.* *The association of HLA class II with pars planitis.* Am J Ophthalmol., maj 2001. 131(5):657–9.
 15. Duquette P., Décaré F., Pleines J. *et al.* *Clinical sub-groups of multiple sclerosis in relation to HLA: DR alleles as possible markers of disease progression.* The Canadian Journal of neurological sciences, maj 1985. 12(2):106–10.
 16. Hensiek A.E., Swacer S.J., Feakse R. *et al.* *HLA-DR15 is associated with female sex and younger age at diagnosis in multiple sclerosis.* Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002. 72:184–7.
 17. Oruc S., Duffy B.F., Mohanakumar T. *et al.* *The association of HLA class II with pars planitis.* Am J Ophthalmol., maj 2001. 131(5):657–9.
 18. Raja S.C., Jabs D.A., Dunn J.P. *et al.* *Pars planitis: clinical features and class II HLA associations.* Ophthalmology, marzec 1999. 106(3):594–9.
 19. Greiner K.H., Wilson D.W., Thomson J. *et al.* *Genetic polymorphism of HLA DR in a Scottish population of patients with pars planitis.* Eur J Ophthalmol., czerwiec 2003. 13(5):433–8.
 20. Przeździecka-Dołyk J., Węgrzyn A., Turno-Kręcicka A. *et al.* *Immunopathogenic Background of Pars Planitis.* Arch Immunol Ther Exp (Warsz), kwiecień 2016. 64(2):127–37.
 21. Donaldson M.J., Pulido J.S., Herman D.C. *et al.* *Pars planitis: a 20-year study of incidence, clinical features, and outcomes.* Am J Ophthalmol., grudzień 2007. 144(6):812–7.

Wkład autorów/authors' contribution: Ewa Migdał – redakcja części artykułu, wstęp, opis przypadku, zebranie materiału, zebranie bibliografii; Iwona Helemejko – zebranie materiału; Edyta Musielak – redakcja części artykułu, wstęp, opis przypadku, zebranie materiału, zebranie bibliografii; Anna Turno-Kręcicka – redakcja części artykułu, redakcja dyskusji, wnioski, korekta artykułu, zebranie materiału, zebranie bibliografii; Marta Misiuk-Hojło – korekta artykułu; Dorota Szumny – redakcja części artykułu, wstęp, opis przypadku, redakcja dyskusji, wnioski, korekta artykułu

Komentarz:

Recenzowana praca wpisuje się w nurt współczesnych badań dotyczących nie do końca zdefiniowanej patogenezy stwardnienia rozsianego (SM). Szereg analiz epidemiologicznych oraz prac badawczych podnosi możliwy związek etiopatogenetyczny pomiędzy stwardnieniem rozsianym (SM), a stanem zapalnym części pośredniej błony naczyniowej w postaci zapalenia części płaskiej ciała rzęskowego (PP — *Pars Planitis*). Wystąpienie PP może relatywnie często poprzedzać wystąpienie SM, co powinno dodatkowo wzmocnić czujność lekarzy diagnozujących SM, szczególnie jeżeli PP wystąpi u najbliższych krewnych chorego, jak w przedstawionej pracy. Wydaje się wówczas konieczna pogłębiona analiza wzajemnych relacji chorobowych oraz przeprowadzenie niezbędnych badań immunogenetycznych. Poszukiwania patogenezy SM w obszarze schorzeń okulistycznych wydaje się interesującą alternatywą, a zarazem swoistym wyzwaniem dla badaczy pragnących ostatecznie zdefiniować wszystkie uwarunkowania etiologiczne SM.

prof. dr hab. Jerzy Leszek