

(81)

# Wpływ ciąży na przebieg endogennego zapalenia błony naczyniowej – obserwacje 4 przypadków

## Endogenous uveitis during pregnancy – a report of 4 cases

**Agnieszka Kubicka-Trząska**

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

**Summary:** Purpose: To estimate the influence of pregnancy on the clinical course of endogenous uveitis.  
Material and methods: Four pregnant women (6 eyes) aged 21-16 yrs with uveitis of unknown etiology were observed. In two cases uveitis was bilateral while other two patients developed unilateral intraocular inflammation. At the time when the pregnancy was diagnosed systemic steroids were discontinued. Ophthalmic examination was performed every 1-2 months and then 3-8 months after delivery.  
Results: In all cases, before pregnancy, the active stage of uveitis was observed; vitreous flare and vitreous cells were present in all cases (6 eyes). Iritis was present in one patient (1 eye), inflammatory chorioretinal lesions in 2 cases (3 eyes), while retinal vasculitis was observed in one case (1 eye). During pregnancy as well as within 3-8 months of follow-up after delivery, neither progression nor recurrences of uveitis were observed. In all patients gradual, total regression of intraocular inflammation with the improvement of visual acuity in 3 cases were noted.  
Conclusions: Our observations can suggest positive influence of pregnancy on uveitis activity.

**Słowa kluczowe:** endogenne zapalenie błony naczyniowej, ciąża.

**Key words:** endogenous uveitis, pregnancy.

Na podstawie danych z piśmiennictwa uważa się, że w 25-60% przypadków wszystkich postaci zapaleń błony naczyniowej etiopatogeneza pozostaje nieznana. Zapalenia te, nazywane endogennymi, najczęściej występują u osób młodych lub w średnim wieku (13). Etiopatogeneza endogennych zapaleń błony naczyniowej, związana z wyzwoleniem miejscowych mechanizmów immunologicznych o typie autoagresji, czyni z nich grupę schorzeń o podłożu autoimmunologicznym (8).

W leczeniu endogennych zapaleń błony naczyniowej stosuje się ogólną steroidoterapię, w ciężkich postaciach często w połączeniu z immunosupresją.

W przebiegu ciąży występuje naturalny stan immunosupresji wywołany czynnikami produkowanymi przez łożysko oraz zmianami układu hormonalnego (7).

Znany jest korzystny wpływ ciąży na kliniczny przebieg pewnych zakażeń, jak również systemowych chorób o podłożu autoimmunologicznym (9,12). Ciąża może mieć jednak także negatywne oddziaływanie na przebieg niektórych chorób; np. przyspiesza rozwój nowotworów, w tym guzów wewnątrzgałkowych (14).

Celem niniejszego doniesienia jest próba oceny wpływu ciąży na przebieg endogennego zapalenia błony naczyniowej na podstawie własnych obserwacji.

### Materiał i metodyka

Badaniami objęto 4 ciężarne kobiety (6 oczu) w wieku od 21 do 26 lat, średni wiek 23,6 roku. W każdym przypadku była to pierwsza ciąża. Chore przed zajściem w ciążę pozostawały w trakcie leczenia w naszej klinice z powodu nawracających zapaleń błony naczyniowej o nieustalonej etiologii. Czas obserwacji pacjentek od chwili pierwszego badania do rozpoznania ciąży wynosił od 2 do 6 lat, średnio 4,8 roku.

U dwóch chorych zapalenie dotyczyło jednego oka, a w dwóch pozostałych przypadkach proces był obustronny. W okresie obserwacji przed ciążą nawroty zapalenia błony naczyniowej występowały od 2 do 4 razy. W leczeniu stosowano wówczas ogólną steroidoterapię w 3 przypadkach, a u 1 chorej ze względu na złą tolerancję Encortonu włączono dodatkową immunosupresję – Azatioprynę. W chwili stwierdzenia ciąży 1 chora, u której ze względu na planowaną ciążę zakończono 18-miesięczny okres leczenia Azatiopryną, stosowała Encorton w dawce 30 mg/dobę. Dwie chore otrzymywały dawkę podtrzymującą Encortonu, wynoszącą 10 mg/dobę oraz w jednym przypadku – 5 mg co drugi dzień. W chwili rozpoznania ciąży u wszystkich chorych odstawiono ogólną steroidoterapię, u dwóch kontynuowano ją jedynie miejscowo. Dane dotyczące nawrotów choroby i zastosowanego leczenia immunosupresyjnego zestawiono w tabeli I.

Lp./ No.	Pacjentka/ Patient	Liczba nawrotów/ Number of recurrences	Zastosowane leczenie immunosupresyjne/ Immunosuppressive therapy	
			Przed ciążą/ Before pregnancy	Na początku ciąży/ At the beginning of pregnancy
1.	M.G.	3	Encorton	Encorton 10 mg/dobę
2.	I.Ł.	2	Encorton + Azatiopryna	Encorton 30 mg/dobę
3.	A.K.	4	Encorton	Encorton 5 mg co drugi dzień
4.	A.W.	3	Encorton	Encorton 10 mg/dobę

**Tab. I.** Dane przedstawiające liczbę nawrotów endogenego zapalenia błony naczyniowej oraz rodzaj zastosowanego leczenia immunosupresyjnego przed ciążą i na jej początku.

**Tab. I.** Data presenting number of recurrences of endogenous posterior uveitis and type of immunosuppressive therapy before and at the beginning of pregnancy.

W każdym przypadku przeprowadzono rutynowe badanie okulistyczne, a stopień nasilenia procesu zapalnego określano na podstawie standardowego systemu oceny zapalenia błony naczyniowej, opracowanego przez BenEzrę i wsp. (2). W okresie ciąży kontrole okulistyczne przeprowadzano co 1-2 miesiące aż do chwili porodu i następnie 3-8 miesięcy po rozwiązaniu.

### Wyniki

We wszystkich przypadkach (6 oczu) w ostatnim badaniu okulistycznym, przeprowadzonym na 4-11 tygodni (średnio – 5,3 tygodnia) przed rozpoznaniem ciąży, stwierdzono obecność odczynu zapalnego w komorze ciała szklanego (stopień nasilenia wysięku wahał się od 1 do 3, indeks komórek zapalnych – również od 1 do 3). U 2 chorych (3 oczu) wziernikowanie dna oka wykazało obecność czynnych ognisk zapalenia siatkówkowo-naczyniówkowego, w jednym przypadku (2 oczu) w okolicy równika w 1 kwadrancie oraz w drugim przypadku (1 oko) na obwodzie w 2 kwadrantach dna oka. U jednej chorej (1 oko) odnotowano obecność zapalenia obwodowych naczyń siatkówki w postaci puszystych pochwetek

okołonaczyniowych oraz pojedynczych wylewów śródsiatkówkowych. Miernie nasilone zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej stwierdzono w 1 przypadku (1 oko). Szczegółowe zestawienie wyników badania okulistycznego w ostatnim badaniu przed rozpoznaniem ciąży zestawiono w tabeli II.

U wszystkich chorych stwierdzono pozytywny wpływ ciąży na przebieg endogenego zapalenia błony naczyniowej – odnotowano stopniową, całkowitą remisję objawów zapalenia. W żadnym przypadku nie stwierdzono zaostrzenia ani kolejnego rzutu zapalenia w czasie trwania ciąży, podobnie w okresie obserwacji po porodzie, wynoszącym 3-8 miesięcy.

W 3 przypadkach badanie okulistyczne wykazało istotną poprawę funkcji zajętego oka (ostrość wzroku w dal wahała się od 0,9 do 1,0), w jednym przypadku ostrość wzroku w dal pozostała niezmienną (V PO – 0,5) z powodu obecności wklajającej zaćmy podtorebkowej tylnej. We wszystkich przypadkach stwierdzono wygaszenie odczynu zapalnego w komorze ciała szklanego, a u dwóch chorych z ogniskami zapalenia naczyniówkowo-siatkówkowego oraz objawami zapalenia naczyń siatkówki odnotowano całkowitą remisję.

Lp./ No.	Pacjentka/ Patient	Oko/ Eye	Wyniki badania okulistycznego/ Results of ophthalmic examination					
			Ostrość wzroku w dal / Distance visual acuity	Zap. przedniego odcinka bł. nac./ Anterior uveitis	Wysięk w ciele szklanym/ Vitreous flare	Indeks kom. w ciele szklanym/ Vitreous cells index	Zap. naczyniówkowo- siatkówkowe/ Chorioretinal inflammation	Zap. naczyń siatkówki/ Retinal vasculitis
1.	M.G.	PO*	0,5	1	3	3	3	2
		LO	1,0	0	0	0	0	0
2.	I.Ł.	PO*	0,6	0	3	2	1	0
		LO*	0,8	0	2	1	1	0
3.	A.K.	PO*	0,8	0	1	1	0	0
		LO*	0,7	0	2	1	0	0
4.	A.W.	PO	1,0	0	0	0	0	0
		LO*	0,8	0	1	2	0	0

**Tab. II.** Wyniki badania okulistycznego przed rozpoznaniem ciąży u chorych na endogenne zapalenie błony naczyniowej.

**Tab. II.** Results of ophthalmic examination before pregnancy in patients with endogenous uveitis.

\*chore oko/ affected eye

– zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej/ anterior uveitis: 0 – nieobecne, 1 – obecne

– wysięk w ciele szklanym/ vitreous flare: 0-5

– indeks komórek zapalnych w ciele szklanym/ vitreous cells index: 0-4

– zapalenie naczyniówkowo-siatkówkowe/ chorioretinal inflammation: 0-4

– zapalenie naczyń siatkówki/ retinal vasculitis: 0-4

Wszystkie cztery kobiety urodziły o czasie zdrowe dzieci, w jednym przypadku z powodu komplikacji położniczych poprzez cięcie cesarskie.

Remisja endogennego zapalenia błony naczyniowej utrzymuje się nadal, a okres obserwacji po porodzie wynosi od 3 do 8 miesięcy.

### Omówienie

W czasie prawidłowego przebiegu ciąży w organizmie kobiety występuje zjawisko fizjologicznego przystosowania. Dotyczy ono każdego układu, a w szczególności układu immunologicznego (7,10). U kobiet ciężarnych dochodzi do modulacji odpowiedzi immunologicznej, która polega na przesunięciu równowagi układu immunologicznego w kierunku odpowiedzi typu humoralnego. Ponadto zachodzą zmiany w zakresie aktywności samej odpowiedzi typu humoralnego, które polegają na wzroście wytwarzania niecytotoksycznych przeciwciał klasy IgG1 (10,11,17). W powstaniu takiego stanu immunomodulacji uczestniczy wiele czynników, wśród których należy wymienić: komórki trofoblastu, komórki doczesnej, rozpuszczalne substancje wydzielane przez komórki łożyska oraz trofoblastu, a także cytokiny (5-7,10,11,17). Udział cytokin w procesach związanych z ciążą jest przedmiotem intensywnych badań doświadczalnych i klinicznych (3,5,11). U ciężarnych myszy immunizowanych międzyreceptorowym białkiem wiążącym retinoid (IRBP – interphotoreceptor retinoid-binding protein) obserwowano wygaszenie objawów doświadczalnie wywołanego zapalenia błony naczyniowej (EAU – experimental autoimmune uveitis) (1). Po immunizacji tych zwierząt stwierdzono w ich surowicy wzrost stężenia TGF  $\beta$  (transformującego czynnika wzrostu  $\beta$ ), który ma silne działanie immunosupresyjne poprzez blokowanie proliferacji aktywowanych limfocytów Th1 oraz zmniejszenie wytwarzania cytokin. Uważa się, że przewaga produkcji przez limfocyty Th1 IL-2, IL-12, IL-18, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  dominuje w zjawiskach autoimmunizacji, co w przypadku obniżenia ich aktywności prowadzi do wygaszenia objawów schorzeń autoimmunologicznych (10).

Ciąża jest stanem, w którym dochodzi także do wzmożonej aktywności limfocytów Th2, kontrolujących produkcję takich cytokin, jak: IL-4, IL-5, IL-6, IL-9 i IL-10, które z kolei mogą hamować powstawanie niektórych chorób autoimmunizacyjnych. Wymienione powyżej cytokiny powodują zwiększenie produkcji przeciwciał, a więc sprzyjają rozwojowi odpowiedzi typu humoralnego (10).

Należy również wspomnieć o mechanizmach supresji hormonalnej, zależnej przede wszystkim od progesteronu i kortykosteroidów, których poziomy wzrastają w czasie ciąży (4,15).

Progesteron uważany jest za jeden z najważniejszych hormonalnych czynników immunosupresyjnych ciąży. Powoduje on wydłużenie przeżycia ksenogenicznego i allogenicznego przeszczepu skóry, hamuje odpowiedź proliferacyjną limfocytów w teście mieszanej hodowli limfocytów i cytotoksyczną aktywność limfocytów T oraz sprzyja rozwojowi limfocytów Th2. Immunosupresyjne działanie progesteronu może odbywać się poprzez bezpośrednie blokowanie proliferacji indukowanej przez IL-1 i poprzez hamujący wpływ na wiązanie IL-2 z jej receptorem. W przebiegu ciąży dochodzi do ekspresji na powierzchni niektórych limfocytów CD8 receptorów dla progesteronu, który indukuje w nich produkcję czynnika immunomodulującego – PIBF (progesterone-induced immunoregulatory protein) (15).

Wysokie stężenia kortykosteroidów prowadzą do osłabienia przede wszystkim odpowiedzi typu komórkowego poprzez zahamowanie produkcji IL-2 (4).

W okresie ciąży o obniżonej odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego świadczą częstsze występowanie i cięższy przebieg kliniczny chorób zakaźnych, wywoływanych przez pasożyty wewnątrzkomórkowe; wirusa cytomegalii, listeriozę, wirusa zapalenia wątroby typu B, prątki gruźlicy. W przebiegu tych zakażeń uruchamiane są głównie komórkowe mechanizmy obronne, które w ciąży ulegają osłabieniu (7).

Jak już wcześniej wspomniano, w przebiegu ciąży w wyniku zahamowania aktywności limfocytów Th1 oraz pobudzenia odpowiedzi zależnej od komórek Th2 obserwuje się remisję niektórych chorób o podłożu autoimmunologicznym (10).

W piśmiennictwie znajdują się tylko pojedyncze doniesienia o wpływie ciąży na przebieg zapalenia błony naczyniowej, występującego w systemowych chorobach autoimmunologicznych (9,16). Taguchi i wsp. wykazali u 2 ciężarnych kobiet całkowitą remisję objawów zapalenia błony naczyniowej, a także objawów systemowych w przebiegu zespołu Vogta-Koyanagi-Harady (16). Autorzy ci sugerują, że najważniejszym czynnikiem mającym korzystny wpływ na przebieg zapalenia błony naczyniowej w ciąży jest fizjologicznie podwyższony poziom hormonów steroidowych. Podobnie korzystny wpływ ciąży na kliniczny przebieg choroby Behçeta opublikowali Marsal i wsp. (9). Uważają oni, że poza wpływem zmian hormonalnych z całą pewnością ogromne znaczenie ma zjawisko fizjologicznie występującej immunosupresji czy immunomodulacji z zahamowaniem odpowiedzi typu komórkowego, która wydaje się odgrywać decydującą rolę w etiopatogenezie autoimmunologicznych zapaleń błony naczyniowej oka.

Nie znaleziono jednak żadnego doniesienia dotyczącego zachowania się izolowanych endogennych zapaleń błony naczyniowej w przebiegu ciąży.

Nasze obserwacje wydają się sugerować korzystny wpływ ciąży na przebieg endogennego zapalenia błony naczyniowej. Dalsza obserwacja chorych pozwoli na określenie przebiegu zapalenia błony naczyniowej w odleglejszym okresie poporodowym.

**PIŚMIENICTWO:** 1. Agarwal R. K., Chan C. C., Wiggert B., Caspi R. R.: *Pregnancy ameliorates induction and expression of experimental autoimmune uveitis*. J. Immunol., 1999, 162, 2648-2654. 2. BenEzra D., Forrester J. V., Nussenblatt R. B., Tabbara K., Timinen P.: *Uveitis scoring system*. Sandoz Ltd., Basle and Sprinter-Verlag, Berlin-Heidelberg, Niemcy, 1991, 4-8. 3. Chard T.: *Cytokines in implantation*. Hum. Reprod. Update, 1995, 1, 385-396. 4. DeKruyff R. H., Fang Y., Umetsu D. T.: *Corticosteroids enhance the capacity of macrophages to induce Th2 cytokine synthesis in CD4 lymphocytes by inhibiting IL-2 production*. J. Immunol., 1998, 160, 2231-2237. 5. Guibert L., Robertson S. A., Wegmann T. G.: *The trophoblast as an integral component of a macrophage-cytokine network*. Immunol. Cell. Biol., 1993, 71, 49-57. 6. Haller H., Gudelj L., Rubes G.: *Suppressive effect of human first trimester pregnancy decidual leucocytes*. Period. Biol., 1993, 95, 327-333. 7. Hunt J. S.: *Immunobiology of pregnancy*. Curr. Opin. Immunol., 1992, 4, 591-596. 8. Lightman S., Calder V., Greenwood J., Towler G.: *The pathogenic role of cells in intraocular inflammation*. Chibret. Int. J. Ophthalmol., 1993, 9, 41-50. 9. Marsal S., Falga C., Simeon C. P., Vilardell M., Bosch J. A.: *Behçet's disease and pregnancy relationship study*. Br. J. Rheumatol., 1997, 36, 234-238. 10. Nicholson L. B., Kochroo V. K.: *Manipulation of the Th1/Th2 balance in autoimmune disease*. Curr. Opin. Immunol., 1996, 8, 837-842.

11. Raghupathy R.: *Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy*. Immunol. Today, 1997, 18, 478-482. 12. Raghupathy R., Tangri S.: *Immunodystrophism, T cells, cytokines and pregnancy failure*. Am. J. Reprod. Immunol., 1996, 35, 291-296. 13. Rodríguez A., Calonge M., Pedroza-Seres M., Akova Y. A., Messmer E. M., D'Amica D. J., Foster C. S.: *Referral patterns of uveitis in a tertiary Eye Care Center*. Arch. Ophthalmol., 1996, 114, 593-599. 14. Romanowska-Dixon B.: *Czerniak naczyńiówki u ciężarnych – obserwacje 8 przypadków*. Klin. Oczna, 2002, 104, 395-397. 15. Szkeres-Bartho J., Faust Z., Varga L.: *The immunologic pregnancy protective effect of progesterone is manifested via controlling cytokine production*. Am. J. Reprod. Immunol., 1996, 35, 348-351. 16. Taguchi C., Ikeda E., Hikita N., Mochizuki M.: *A report of two cases suggesting positive influence of pregnancy on uveitis activity*. Nippon Ganaka Gakki Zasshi, 1999, 103, 66-71. 17. Yamato H., Polgar K., Hill J. A.: *Cell-mediated immunity to trophoblast antigens in women with recurrent spontaneous abortion*. Am. J. Obstet. Gynecol., 1994, 170, 1339-1344.

Praca wpłynęła do Redakcji 28.08.2003 r. (307).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):  
dr n. med. Agnieszka Kubicka-Trząska  
ul. J. Lea 244/7  
30-133 Kraków

1/2 cz. b.

opis leku

NOVARTIS

VISUDYNA

nowa