

(15)

# Objawy ogólne i zmiany oczne w układowym toczeniu rumieniowatym

## *General and ocular symptoms in systemic lupus erythematosus (SLE)*

Joanna Brydak-Godowska

Z Katedry i Kliniki Chorób Oczu Akademii Medycznej w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Dariusz Kęćik

**Summary:**

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic, immunologically mediated inflammatory connective tissue disorder with manifestations including various body organs (joints, pleura, pericardium, kidneys, brain, skin), caused by accumulation of immune complexes. According to epidemiological data SLE affects 0.12% of the population worldwide, while in Poland the number of reported cases is c. 60 000 – 80 000. SLE may also involve the eye. Anterior segment findings include keratoconjunctivitis sicca, keratitis and scleritis.

Retinal manifestations of SLE are cotton wool spots, hemorrhage and vasculitis.

The ARA (American Rheumatism Association), criteria are used in establishing the diagnosis of SLE. Although the ocular symptoms are not included in the ARA criteria, they may be initial findings and precede other manifestations of SLE.

**Słowa kluczowe:**

układowy toczeń rumieniowaty, kryteria ARA, zmiany oczne.

**Key words:**

systemic lupus erythematosus, ARA criteria, ocular changes.

Termin „lupus” (łac. wilk) został wprowadzony w XIII wieku przez lekarza Rogeriusa, który zaobserwował na twarzach pacjentów, zwłaszcza młodych kobiet, zmiany skórne przypominające ugryzienie przez wilka (1).

W 1852 r. Cazaneve i Chausit jako pierwsi użyli nazwy *lupus erythematosus*, natomiast Rose i Pillsbury w 1939 roku w pracy pt. *Acute disseminated lupus erythematosus systemic disease* po raz pierwszy opisali toczeń rumieniowaty układowy (1,2).

Toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus*) należy do autoimmunologicznych chorób tkanki łącznej. Częściej występuje u kobiet, a szczyt zachorowań występuje w przedziale wieku od 20 lat do 45 lat. Stosunek zachorowań kobiet do mężczyzn w różnych populacjach wynosi 8: 1-10: 1 (2,3).

Wystąpienie choroby jest najprawdopodobniej uwarunkowane działaniem kilku czynników: immunologicznych, genetycznych, hormonalnych i środowiskowych (1,3). W jej przebiegu dochodzi do nadmiernej aktywacji limfocytów B i wzmożonej produkcji przeciwciał przeciwko różnym antygenom, zwłaszcza jądra komórkowego. Tworzące się kompleksy immunologiczne indukują powstanie nacieków komórkowych i uszkodzenie tkanek na skutek wydzielania enzymów proteo- i kolagenolitycznych (2). Zmniejsza się populacja limfocytów T oraz ich zdolność do wiązania przeciwciał i usuwania kompleksów immunologicznych, które odkładają się w tkankach. Spada również liczba limfocytów NK, które odgrywają podstawową rolę w procesach autoregulacji układu immunologicznego (3,4,5).

Prawdopodobnie istnieje indywidualna, genetyczna predyspozycja, która powoduje uszkodzenie układu immunologicznego. Zwraca uwagę obecność określonego fenotypu antygenów układu zgodności tkankowej HLA-DR, a zwłaszcza alleli HLA DR2 i DR3, rodzinne występowanie kolagenoz oraz przypadki

wrodzonego deficytu układu dopełniacza, w których dochodzi do upośledzenia usuwania antygenów i ciągłego pobudzania układu immunologicznego (3,4,5).

Hormony płciowe – estrogeny i testosteron – mogą wpływać na ekspresję kolagenozy. Częstsze występowanie choroby u młodych kobiet w wieku rozrodczym może mieć związek z wahaniami poziomu hormonów, przede wszystkim estrogenów. Niewielki procent chorujących mężczyzn może natomiast świadczyć o potencjalnie ochronnym wpływie testosteronu (4,5).

Ze względu na różnorodność objawów klinicznych toczenia Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (ARA) opracowało w 1971 r. kryteria diagnostyczne dotyczące tej jednostki chorobowej (3).

Warunkiem postawienia rozpoznania toczenia jest spełnienie co najmniej 4 spośród 11 kryteriów ARA.

Kryteria Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego ARA:

- zmiany skórne typu rumienia na twarzy (często o kształcie motyla) lub zmiany rumieniowo-krwotoczne na opuszkach palców,
- zmiany skórne rumieniowo-bliznowaciejące (typu DLE),
- nadwrażliwość na światło słoneczne,
- nadżerki błon śluzowych w jamie ustnej,
- bóle stawowe lub zmiany zapalne stawów, bez zniekształceń,
- zapalenie błon surowiczych (*pleuritis* lub *pericarditis*),
- zmiany nerkowe, białkomocz (>0,5 g na dobę) lub waleczki w moczu,
- objawy neurologiczne: drgawki lub psychozy (po wykluczeniu kwasicy, mocznicy, zaburzeń elektrolitowych),
- objawy hematologiczne: niedokrwistość hemolityczna z reticulocytosą, leukopenia (poniżej 4000/mm, limfopenia (poniżej 1500/mm), trombocytopenia (poniżej 100 000),

- zaburzenia immunologiczne – dodatni wynik na obecność komórek LE lub przeciwciała przeciwko natywnemu DNA albo przeciwciała Sm lub nieswoiście dodatnie kiłowe odczyny serologiczne,

- przeciwciała przeciwjądrowe wykrywane metodą immunofluorescencji lub inną techniką, jeżeli nie były stosowane leki powodujące polekowe zespoły LE.

Ponadto znaczenie pomocnicze mają następujące objawy:

- obecność objawu Raynaud, przerzedzenie włosów,
- zmniejszenie stężenia dopełniacza,
- obecność kompleksów immunologicznych w skórze niezmięnionej,
- charakterystyczne zmiany histologiczne w biopsji nerki (odkładanie się kompleksów immunologicznych).

W przebiegu SLE mogą występować również przeciwciała antykardiolipinowe, do których zalicza się między innymi antykoagulant tocznia – przeciwciała w klasie IgG lub IgM o właściwościach hamowania, zależnych od fosfolipidów reakcji koagulacji, co powoduje wydłużenie czasu APTT i czasu krzepnięcia. Przeciwciała antykardiolipinowe występują w procesie zakrzepowo-zatorowym, mają wysokie i długo utrzymujące się miana, a ich obecność u chorych z zakrzepicą i toczniem pozwala na rozpoznanie wtórnego zespołu antyfosfolipidowego (1,3).

Toczeń trzewny może uszkadzać wiele narządów i prezentować różnorodny obraz kliniczny. Dolegliwości bywają nieznacznie nasilone lub ciężkie, nawrotowe lub przewlekłe.

Zaostrzenie choroby może manifestować się nasileniem dotychczasowych objawów ogólnych, pogarszającymi się wynikami badań dodatkowych i wysokimi poziomami przeciwciał, którym mogą towarzyszyć różnorodne zmiany oczne (6,7,8).

Zmiany w aparacie ochronnym oka i przednim odcinku gałki ocznej (zapalenie tkanek miękkich oczodołu, zapalenie mięśni, poszerzenie naczyń spojówki, zapalenie nadtwardówki, twardówki i zapalenie tęczówki), spowodowane zaostrzeniem choroby podstawowej, występują rzadko (2).

Heiligenhaus i wsp. w badaniach histologicznych i immunologicznych spojówek, rogówek i twardówek w stanie zapalnym u chorych z SLE stwierdzili we wszystkich przypadkach podnabłonkowe i okołonaczyniowe nacieki komórek jednojądrzastych, zaś u chorych ze zrostami spojówkowo-gałkowymi złogi immunoglobulin i dopełniacza w naczyniach (9).

Zapalenie twardówki występuje pod postacią rozlaną guzkową lub bardzo rzadko nekrotyczną, mogącą doprowadzić nawet do perforacji gałki ocznej (2,6). W przebiegu SLE opisano kilkanaście przypadków choroidopatii surowiczej centralnej (2).

W przeciwieństwie do postaci „klasycznej”, która występuje u osób ogólnie zdrowych, w niewielkim stopniu powoduje obniżenie ostrości wzroku i ma tendencje do samogojenia, w toczniu powoduje ona znaczne upośledzenie widzenia. Wieloogniskowość i długotrwałość procesu może być związana z uszkodzeniem choriokapilarów naczyniówki przez kompleksy immunologiczne (6,7,10).

Retinopatia charakteryzuje się różnorodnością objawów stwierdzanych w siatkówce, dotychczas jednak nie ustalono jej klasyfikacji. Wg Giorgi wyróżnić można dwie formy retinopatii: klasyczną i retinopatię Hughsa (11).

Postać klasyczna, tzw. mild retinopathy, jest najczęstszą formą zmian ocznych stwierdzanych w aktywnej fazie SLE. We-

dług różnych autorów występuje ona u 3-29% chorych. Postać ta charakteryzuje się najczęściej występowaniem ognisk miękkich, którym mogą towarzyszyć wybroczyny, obrzęk siatkówki oraz niewielki obrzęk tarczy nerwu wzrokowego i pochwłki okołonaczyniowej (2,6,7). Tej postaci retinopatii zazwyczaj nie towarzyszy obniżenie ostrości wzroku.

Retinopatia Hughsa jest związana z zespołem antyfosfolipidowym i może występować pod postacią zakrzepicy żyłnej lub zatoru dużych albo małych naczyń tętniczych siatkówki. Zaburzenia w krążeniu powodują niedotlenienie siatkówki i doprowadzają do nowotwórstwa naczyniowego oraz jaskry (2,7,8). Zaobserwowano związek tej postaci retinopatii ze zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym. Wg Jabsa jest to prawdopodobnie związane ze strukturalnym podobieństwem naczyń siatkówki i mózgu. W badaniach histopatologicznych stwierdzono identyczne zmiany w drobnych naczyniach OUN przybierające postać odkładających się kompleksów immunologicznych (12).

Wielu autorów podkreśla, że retinopatia jest związana z zaostrzeniem choroby podstawowej (wzrost temperatury, rzut zapalenia stawów, pojawienie się lub nasilenie zespołu nerczycowego, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, zapalenie płucnej lub osierdzia i zakrzepica). Wystąpieniu objawów klinicznych towarzyszy pojawienie się we krwi wysokich poziomów przeciwciał – ANA, DsDNA lub Sm (2,6,8).

Stafford-Brady, na podstawie kilkunastoletniej obserwacji pacjentów z retinopatią, stwierdziła, że jej wystąpienie zmniejsza szanse przeżycia pacjenta (13).

Mechanizm uszkodzenia naczyń siatkówki w toczniu jest prawdopodobnie wieloprzyczynowy.

W przebiegu SLE na dzień oczu można również stwierdzić zmiany typowe dla nadciśnienia tętniczego. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów, u których obserwuje się także zmiany w obrębie nerek. Do innych zmian należą również wybroczyny i plamy Rotha, które występują w przypadkach niedokrwistości.

Według Rogoza dochodzi do kilku reakcji immunologicznych: komórkowej, humoralnej oraz reakcji typu III, związanej z obecnością kompleksów immunologicznych (14). Uszkodzeniu ulegają naczynia tętnicze, ale obserwowano również uszkodzenie naczyń żylnych (2,15). Objawy neurookulistyczne występują u 10-30% chorych z SLE i są związane z uszkodzeniem drogi wzrokowej na całym jej przebiegu od nerwu wzrokowego do kory wzrokowej (2,6,8). Wg Lessela uszkodzenie ma charakter niedokrwienny i daje różne obrazy kliniczne: zapalenie nerwu wzrokowego, neuropatię niedokrwienną, zaburzenie reakcji źrenic, niedowidzenie połowicze, zez porażenny, oczopląs, porażenie międzyjądrowe czy ślepotę korową (wg 2). Zapalenie nerwu wzrokowego występuje stosunkowo rzadko, dotychczas opisano około 30 przypadków i pomimo intensywnego leczenia ogólnego nie uzyskano poprawy ostrości wzroku (wg 2).

Mimo że kryteria diagnostyczne tocznia nie uwzględniają zmian ocznych, zapalenie twardówki, tęczówki i retinopatię uznaje się za objawy świadczące o aktywności choroby (6,8,13).

#### Piśmiennictwo:

1. Lahita R.G., Phillips R.H.: *Toczeń choroba podstępna. Wszystko, co powinieneś o niej wiedzieć*. Scribblers&Studio Europrint S.A., 2000.

2. Uy H.S., Chan Sha P.: *Systemic lupus erythematosus*. In Foster C.S., Vitale A.T. *Diagnosis and Treatment of Uveitis*; W.B. Saunders Company, 2002, 601-609.
3. Jabłońska S., Chorzelski T.: *Choroby skóry*. PZWL, Warszawa, 1997, 14, 267-287.
4. Mackay I.R.: *Science, medicine and the future. Tolerance and autoimmunity*. BMJ, 2000, 321, 93-96.
5. Isenberg D.A.: *Systemic lupus erythematosus: immunopathogenesis and the card game analogy*. J. Rheumatol. Suppl., 1997, 48, 62-66.
6. Opremcak E.M. *Collagen Disorders: Retinal Manifestations of collagen vascular disease*. In: Albert D.M., Jakobiec F.A., eds.; Principles and practice of ophthalmology, vol 5. Philadelphia: Saunders, 1994, 985-994.
7. Patel S.J., Lundy D.C.: *Ocular manifestations of autoimmune disease*. Am. Fam. Physician., 2002, 66(6), 991-998.
8. Reddy Ch.V., Foster C.S.: *Systemic lupus erythematosus*. In: Albert D.M., Jakobiec F.A., eds, Principles and practice of ophthalmology, vol 5. Philadelphia: Saunders, 1994, 2894-2901.
9. Heiligenhaus A., Dutt J.E., Foster C.S.: *Histology and immunopathology of systemic lupus erythematosus affecting the conjunctiva*. Eye 1996, 10(4), 425-432.
10. Matsuo T., Nakayama T., Koyama T., Matsuo N.: *Multifocal pigment epithelial damage with serous retinal detachment in systemic lupus erythematosus*. Ophthalmologica, Basel, 1987, 195, 97-102.
11. Giorgi D., Balacco Gabrieli C.: *Retinopathy in systemic lupus erythematosus: pathogenesis and approach to therapy*. Clin. Rheumatol. 1999, 18(2), 124-131.
12. Jabs D.A., Stuart I.F., Hochberg M.C. i wsp.: *Severe retinal vaso-occlusive disease in Systemic Lupus Erythematosus*. Arch. Ophthalmol., 1986, 104(4), 558-563.
12. Jabs D.A., Stuart I.F., Hochberg M.C. i wsp.: *Severe retinal vaso-occlusive disease in Systemic Lupus Erythematosus*. Arch. Ophthalmol., 1986, 104(4), 558-563.
13. Stafford Brady F.J., Urowitz M.B. i wsp.: *Lupus retinopathy—patterns, associations, and prognosis*. Arthritis and Rheumatism, 1988, 31(9), 1105-1110.
14. Rogoz S., Avramescu C. i wsp.: *Immunopathologic mechanism in some ocular diseases*. Oftalmologia, 2002, 54(3), 51-55.
15. Langham J.G. i wsp.: *SLE retinopathy: evaluation by fluorescein angiography*. Annals of the Rheumatic Disease, 1982, 41, 473-478.

**X Jubileuszowe Sympozjum Sekcji Zapobiegania Ślepotcie i Rehabilitacji Słabowidzących, PTO, Warszawa, 5-6 listopada 2004 r.**

Praca wpłynęła do Redakcji 05.12.2006 r. (904)  
Zakwalifikowano do druku 20.12.2006 r.

**Adres do korespondencji (Reprint requests to):**  
dr n. med. Joanna Brydak-Godowska  
ul. S. Wojciechowskiego 39 m 103  
02-495 Warszawa

**Redakcja kwartalnika medycznego OKULISTYKA  
i czasopisma KONTAKTOLOGIA  
i OPTYKA OKULISTYCZNA**

**e-mail: ored@okulistyka.com.pl**