

ULOGA CIRKULIŠUĆIH IMUNIH KOMPLEKSA U PATOGENEZI SKLERITISA

O

Jasmina DORĐEVIĆ-JOCIĆ i Gordana ZLATANOVIĆ

Oftalmološka klinika Kliničkog centra it Nišu

Skleritis je upala dubokih slojeva beonjače koja može imati nepovoljan tok. Može se javiti izolovan ili u sklopu sistemskih bolesti vezivnog tkiva. Smatra se da u palogenezi bitnu ulogu ima vaskulitis malih krvnih sudova u čijoj osnovi leži III tip hipersenzitivne reakcije (preosetljivost posredovana imunim kompleksima).

Prospektivnoj studiji su podvrgnute tri grupe bolesnika: I grupa- 15 bolesnika sa skleritisom nepoznate etiologije, II grupa -15 bolesnika koji su imali skleritis udružen sa sistemskim bolestima, i III grupa -15 zdravih osoba. Pratili smo u našem radu imunske parametre: C3 komponentu komplementa, i nivo cirkulišućih imunih kompleksa- C1C u serumu i poredili ih sa kliničkim parametrima (broj recidiva i vreme oporavka).

Povišene vrednosti CIC u I grupi bolesnika imalo je 26,6%, dok je u II grupi povišene vrednosti CIC imalo 60% ispitanika, dok u kontrolnoj grupi nije bilo osoba sa povišenim vrednostima CIC. Pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija između nivoa CIC i vremena oporavka u I grupi, dok je u II grupi postojala statistički značajna pozitivna korelacija između nivoa CIC kako sa vremenom oporavka, tako i sa brojem recidiva ($p < 0,05$).

Ključne reči: skleritis, recidiv, vreme oporavka, komplement, cirkulišući imunikompleksi

Uvod

Skleritis je upala dubokih slojeva beonjače koja može imati nepovoljni karakter. Skleritis se može javiti kao izolovan ili udružen sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva (reumatoidni artritis, sistemski lupus erythematoses, Wegener-ova granulomatoza i dr.). Obično je bilateralan i češći u žena. Recidivi su česti, mogu dovesti vremenom do istanjenja sklere i prosijavanja unutrašnjih delova oka, stvaranja stafiloma i funkcionalnog oštećenja.

Patogeneza skleritisa (*Sainz de la Maza, 1994*), još nije dovoljno poznata. Prisustvo mikroangiopatije u većini slučajeva ukazuje na ulogu vaskulitisa malih krvnih sudova (preosetljivost posredovana imunim kompleksima). Najnovija istraživanja pokazuju da je antigen obično izmenjena ekspresija HLA-DR skleralnog fibroblasta. Formiranje imunih kompleksa i njihova patogenost zavise od prirode antigena i antitela prisutnih u njima i od molarnog odnosa reaktanata. Najopasniji su imuni kompleksi veličine 19 S, nastali u lakom suvišku antigena. Oni imaju sposobnost vezivanja komplemenata što prouzrokuje niz reakcija u organizmu i zbirno dovodi do oštećenja tkiva.

Cilj i metod rada

Prospektivnoj studiji su podvrgnute tri grupe bolesnika: I grupa (SC) - 15 bolesnika sa skleritisom nepoznate etiologije "idiopatski"; II grupa (SC + RA i SB) - 15 bolesnika sa skleritisom koji su imali pridružene sistemske bolesti; III grupa - 15 zdravih osoba.

Oftalmološki pregled obavljen je na Očnoj klinici u Nišu i podrazumevao je, pregled prednjeg i zadnjeg segmenta oka uz verifikaciju promena foto špaltom.

Nivo cirkulišućih imunih kompleksa-CIC u serumu metodom PEG precipitacije, kao i C3 komponenta komplemenata određivani su u imunološkoj laboratoriji Klinike za hematologiju i kliničku imunologiju Kliničkog centra u Nišu.

Cilj ove studije bila je komparacija nivoa cirkulišućih imunih kompleksa u serumu bolesnika sa kliničkim parametrima: broj recidiva i vreme oporavka.

Rezultati rada

Distribucija i prosečan broj recidiva prikazani su u tabeli 1. U grupi bolesnika sa idiopatskim episkleritisom i skleritisom bilo je 6 osoba sa 1-5 recidiva, što je 66,7%. Kod preostalih troje (33,3%) recidivi su se javili 6-10 puta. Prosečan broj recidiva u ovoj grupi je 4,44. U grupi ispitanika koji su uz episkleritis i skleritis imali i neku od sistemskih bolesti vezivnog tkiva bilo je 6 (54,5%) sa 1-5 recidiva, a 3 (27,3%) sa 6-10. Posebno treba naglasiti da su dva bolesnika iz ove grupe imala više od 10 recidiva. Prosečan broj recidiva je veći nego u prethodno opisanoj osi 6,36.

Tabela 1. Dislribucija i prosečan broj recidiva u grupi ispitanika sa SC i u grupi sa SC + RA i SB.

Broj recidiva	SC		SC + RA i SB	
	n	%	n	%
1 - 5	6	66,7	6	54,5
6- 10	3	33,3	3	27,3
> 10	0	0	2	18,2
Svega	9	100,0	11	100,0
$\bar{x} \pm SD$	4,44 \pm 2,24		6,36 \pm 4,84	
Mann-Whitney test	U = 42,0 p > 0,05			

Vreme oporavka bolesnika sa skleritismom bio je veoma raznoliko i kretalo se u rasponu od dve nedelje do 28 meseci, tabela 2. U grupi bolesnika sa idiopatskim skleritismom maksimalnu dužinu oporavka imala je jedna žena i to u trajanju od 22 meseca. Prosečno vreme oporavka u ovoj grupi ispitanika bilo je $4,93 \pm 6,01$. Među bolesnicima koji su osim skleritisa bolovali i od sistemskih bolesti vezivnog tkiva, najveći broj imao je vreme oporavka manje od jednog meseca; najveću dužinu oporavka imale su dve žene iz ove grupe i to u trajanju od 28 meseci. Prosečno vreme oporavka u grupi je $7,17 \pm 7,30$. Postoji statistički značajna razlika u dužini oporavka između bolesnika sa idiopatskim skleritismom i bolesnika koji su, osim ovih očnih oboljenja, imali i neku autoimunu bolest ($p < 0,05$).

Tabela 2. Vreme oporavka u grupi ispitanika sa EP i SC i u grupi sa EP i SC+RA i SB.

Vreme oporavka (u mesecima)	SC		SC + RA i SB	
	n	%	n	%
< 1 -	0	0	5	33,3
1 - 5	10	66,7	4	26,7
6 - 10 -	2	13,3	3	20,0
11 - 20 '	2	13,3	1	6,7
> 20 -	1	6,7	2	13,3
Ukupno	15	100,0	15	100,0
$\bar{x} \pm SD$	4,93 \pm 6,01		7,17 + 7,30	
Mann-Whitney test	p < 0,05			

Distribucija normalnih i sniženih vrednosti C3 komponente kompleksa u serumu u ispitivanim grupama prikazana je u tabeli 3. Vrednosti

manje od 0,87 g/l u obe grupe ispitanika imalo je 8 (53,3%). Kako kontrolna grupa nije imala snižene vrednosti C3 komponente komplemента u serumu u odnosu na nju ostale dve grupe ispitanika imale su statistički signifikantno različitu strukturu normalnih i sniženih vrednosti ($p < 0,05$).

Tabela 3. Nalaz C (g/L) komponente komplemента u serumu ispitanika

C ₃	SC		SC + RA i SB		Kontrolna grupa	
	n	%	n	%	n	%
Normalne vrednosti (0,87 - 2,8 g/L)	7	46,7	7	46,7	15	100,0
Snižene vrednosti (< 0,87 g/L)	8	53,3	8	53,3	0	0
Ukupno	15	100,0	15	100,0	15	100,0
$\bar{x} \pm SD$	1,09 \pm 0,29		0,94 \pm 0,37		1,31 \pm 0,25	

U grupi bolesnika sa skleritisom nepoznate etiologije povišene vrednosti CIC imale su 4 osobe (26,7%). Vrednosti CIC veće od 116 mg% u grupi ispitanika, koji su pored skleritisa bolovali i od neke sistemske bolesti, imalo je 9 (60%) bolesnika, što je prikazano u tabeli 4. Dokazano je da postoji statistički značajna razlika u strukturi normalnih i povišenih vrednosti CIC između grupe bolesnika samo sa skleritisom i kontrolne, kao i između grupe bolesnika koji su imali skleritis udružen sa nekom sistemskom bolešću i kontrolne, dok između ove dve grupe sa određenim oboljenjima nije bilo statistički značajne razlike.

Tabela 4. Nalaz CIC (mg%) u serumu ispitanika

CIC	SC		SC+RA i SB		Kontrolna grupa	
	n	%	n	%	n	%
Normalne vrednosti (24- 116 mg%)	11	73,3	6	40,0	15	100,0
Povišene vrednosti (> 116 mg%)	4	26,7	9	60,0	0	0
Ukupno	15	100,0	15	100,0	15	100,0
$\bar{x} \pm SD$	77,33 \pm 44,78		115,0 \pm 71,77		34,53 \pm 28,32	

U tabeli 5 prikazana je korelacija imunoloških parametara sa brojem recidiva i vremenom oporavka u grupi bolesnika sa skleritisom nepoznate etiologije. Postoji statistički značajna pozitivna korelacija između vrednosti CIC i vremena oporavka obolelih od skleritisa ($p < 0,05$).

Tabela 5. Korelacija (r xy) imunoloških parametara sa brojem recidiva i vremenom oporavka u grupi bolesnika sa SC

Parametar	C3 (g/L)	CIC (mg%)
Broj recidiva	-0,026	0,121
Vreme oporavka (u mesecima)	-0,091	0,625*

* $p < 0,05$

Korelacija (rxy) imunoloških parametara sa brojem recidiva i vremenom oporavka u grupi bolesnika kod kojih je skleritis bio udružen sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva prikazana je na tabeli 6. Postoji statistički značajna pozitivna korelacija kako sa brojem recidiva očnih oboljenja tako i sa vremenom oporavka ($p < 0,05$).

Tabela 6. Korelacija (rxy) imunoloških parametara sa brojem recidiva i vremenom oporavka u grupi bolesnika sa SC + RA i SB

Parametar	C ₃ (g/L)	CIC (mg%)
Broj recidiva	- 0,450	0,657*
Vreme oporavka (u mesecima)	-0,165	0,502*

* $p < 0,05$

Diskusija

Broj recidiva i vreme oporavka bili su klinički parametri bitni za procenu težine bolesti. Recidivi mogu trajati mesecima, čak i godinama, što može imati socijalni značaj, jer su osobe mlađe životne dobi dugo van radne sposobnosti. Rana dijagnoza i pravilan tretman prilikom prvog napada smanjuje učestalost recidiva.

Razlika u prosečnim vrednostima broja recidiva u našem radu, u I grupi 66,7%, i u II grupi 54,5% nije statistički značajna. Ovo se može obrazložiti time da je zbog nehomogenosti grupa ovde jedino moguće primeniti neparametrijski test sume rangova za nehomogenu grupu.

Vreme oporavka bolesnika sa episklelitisom i skleritisom je bilo veoma raznoliko i kretalo se od dve nedelje do 26 meseci. Srednje vreme oporavka u grupi bolesnika sa SC nepoznate etiologije iznosilo je 4,93 dok je u grupi bolesnika sa SC sa RA i sistemskim bolestima iznosilo 7,17 i ovde postoji statistički značajna razlika među ispitanim grupama, u korist druge grupe (Mann-Whitney U-Wilcoxon Rank Sum W test; $p < 0,05$).

Ispitujući odnos između vremena oporavka i broja recidiva u grupi bolesnika sa SC nepoznate etiologije, našli smo malu korelaciju (rxy = 0,181,

$p > 0,05$) i nije statistički značajna, dok u grupi bolesnika sa SC sa pridruženim bolestima korelacija između vremena oporavka i broja recidiva je statistički značajna ($p < 0,05$)

Bolesnici sa vaskulitisom i skleritisom (Fong, 1991) imali su znatno povišene vrednosti CIC u serumu koje su vodile hipokomplementemiji.

Dok Akpek (1999) nalazi abnormalne vrednosti C3 komponente u serumu u 53,3% bolesnika sa skleritisom nepoznate etiologije i u grupi bolesnika sa skleritisom sa pridruženim bolestima u 40% slučajeva. Ostali autori nalaze široku skalu vrednosti C₃ komponente komplementa u serumu bolesnika sa skleritisom.

Srednje vrednosti serumskog komplementa u našem radu su se kretale u granicama referentnih i to od 0,9 g/l u grupi bolesnika sa SC sa sistemskim bolestima do 1,09 g/l u grupi bolesnika sa SC nepoznate etiologije, dok je u kontrolnoj grupi prosečna vrednost iznosila 1,31 g/l. Nije postojala statistički značajna razlika između ispitivanih grupa ($p > 0,05$). Postojala je samo razlika na granici statističke značajnosti između ispitivanih grupa i kontrolne grupe ($p < 0,05$).

Različite vrednosti komplementa (Jobs, 1998) mogu biti posledica dejstva više faktora: podešavanje vremena ispitivanja, upravljanje terapijom ili postojanje udruženih sistemskih bolesti. Rezultati ovog istraživanja u bolesnika sa skleritisom koji imaju smanjene vrednosti C₃ komponente komplementa u serumu ukazuju na povećanu potrošnju i učešće u imunokompleksnim bolestima.

Kod bolesnika sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva (Jans 1993), uključujući i vaskulitise, u serumu mogu dugo perzistirati povišeni nivoi cirkulišućih imunih kompleksa. Porast CIC u serumu je značajan kod bolesnika, kako sa RA tako i sa ostalim bolestima vezivnog tkiva.

U našim ispitivanim grupama dokazano je da je zastupljenost povišenih vrednosti CIC u grupi SC 26,7%, a u grupi SC sa pridruženim bolestima povišene vrednosti je imalo 60,0% ispitanika. Postoji statistički značajna razlika u strukturi vrednosti CIC kod ove dve grupe bolesnika sa određenim oboljenjima, u odnosu na kontrolnu grupu (Fišerov test egzaktne verovatnoće $p < 0,01$). Međusobno poređenje vrednosti između ispitivanih grupa nije dalo statističku signifikantnost ($p > 0,05$).

Korelacija imunoloških parametara sa brojem recidiva i vremenom oporavka u grupi sa SC nepoznate etiologije, pokazala je da postoji statistički značajna pozitivna korelacija između vrednosti CIC i vremena oporavka obolelih od episkleritisa i skleritisa ($p < 0,05$).

Dok korelacija imunoloških parametara sa brojem recidiva i vremenom oporavka u grupi sa SC sa pridruženim sistemskim bolestima pokazala je da kao značajan imunološki parametar CIC statistički značajno pozitivno korelira, kako sa brojem r ($p < 0,05$).

Vrednosti CIC pokazuju statistički značajnu negativnu korelaciju sa nivoom C3 komponente komplementa u serumu ispitanika i u grupi EP i SC sa pridruženim sistemskim bolestima i u grupi ispitanika samo sa sistemskim bolestima ($p < 0,05$), dok u grupi sa EP i SC nepoznate etiologije postoji negativna korelacija na granici statističke značajnosti.

Nasi rezultati, rezultati drugih autora, kao i promene, komplementa sugeriraju da u nastanku skleritisa CIC ima verovatno patogenetsku ulogu, posebno u grupi EP i SC sa pridruženim bolestima.

Zaključak

1. Skleritis udružen sa reumatoidnim artritismom i ostalim sistemskim bolestima ima znatno duže vreme oporavka i nepovoljniji karakter.

2. Nivo CIC je znatno povišen i u grupi episkleritisa i skleritisa nepoznate etiologije i u grupi gde su episkleritis i skleritis bili udruženi sa ostalim sistemskim bolestima, i može se zaključiti da imaju patogenetsku ulogu u njihovom nastanku.

3. Nivo CIC u bolesnika sa episkleritismom i skleritismom sa pridruženim bolestima u korelaciji je sa brojem recidiva i vremenom oporavka.

Literatura

Akpek, E.X., Uy., H. S. Christen, W., Gurdal, C. and Foster, C. S. (1999). Severity of episcleritis and systemic disease association. Ophthalmology, 106, 723-731.

Baldassano, V. F. (1998). Ocular manifestations of rheumatic diseases. Curr. Opin. Ophthalmol., 9, 85-88.

Ban; C. C, Davis, H. and Culherstion, W. W. (1981). Rheumatoid scleritis. Ophthalmology, 88, 1269-1273.

Fong, L. P., Sainzde laMaza, M., Rice, B. A. et al. (1991). Immunopathology of scleritis. Ophthalmology, 98, 472-479.

Jabs, D.A. (1998). The eye and rheumatic disease. Bull Rheum. Dis., 47,5-10.

Jans.H. Hoiherg.P. andLorenyen. N. (1993). Circulating Immune Complexes in Rheumatoid Arthritis with Extra-articular Manifestations. Scans. J. Rheumatology, 12, 215-218.

ROLE DE L'IMMUNOCOMPLEXES CIRCULAIRES DANS LA PATHOGENESE DE LA SCLERITE

Jasmina ĐORĐEVIĆ-JOCIĆ et Gordana ZLATANOVIĆ

Clinique ophtalmologique du Centre clinique de Niš

La sclerite est l'inflammation des couches profondes sclerotiques qui peut avoir le cours défavorable. Il est possible qu'il apparaisse dans l'ensemble des maladies de système de tissu conjonctif. On estime que dans la pathogenèse le rôle essentiel est la vasculite des petits vaisseaux sanguins dans la base de laquelle se trouve le III type de réaction hypersensible (la sensibilité entremise par les immunocomplexes).

On a soumis à l'étude prospective trois groupes de patients (I groupe: 15 patients avec sclerite de l'étiologie inconnue, II groupe 15 patients ayant la sclerite associée avec les maladies de système et III groupe 15 sains). Nous avons suivi dans notre travail les paramètres immunitaires: C_3 , la composante du complément et le niveau des immunocomplexes circulaires - CIC dans le sérum et nous les avons comparés avec les paramètres cliniques (le nombre des récurrences et le temps de la convalescence).

Les valeurs augmentées de CIC dans le I groupe des patients avaient 26,6 pour cent des examens, tandis que dans le II groupe les valeurs augmentées de CIC avaient 60 pour cent des patients, tandis que dans le groupe de contrôle il n'y avait pas de personnes avec les valeurs augmentées de CIC. On a trouvé statistiquement l'importante corrélation positive entre le niveau de CIC et le temps de la convalescence ainsi qu'avec le nombre des récurrences.

Les mots clés: Sclerite, récurrence, temps de la convalescence, complément, immunocomplexes circulaires

THE ROLE OF CIRCULATING IMMUNOCOMPLEXES IN THE SCLERITIS PATHOGENESIS

Jasmina ĐORĐEVIĆ-JOCIĆ and Gordana ZLATANOVIĆ

Ophthalmologic Clinic of the Clinic Center, Niš

Scleritis is an inflammation of deep layers of the white that can have an unfavorable course. It can appear on its own or coupled with the system diseases of the connective tissue. It is believed that in its pathogenesis an important role is played by vasculitis of small blood vessels at whose basis the III type of hypersensitive reaction is lying (oversensitivity mediated by the immunocomplexes).

Three groups of patients were subjected to a prospective study, namely, the 1 group comprising 15 patients with scleritis of unknown etiology, the 2 group comprising 15 patients who had scleritis coupled with the system diseases and the 3rd

group of 15 healthy patients. In our work we followed immunological parameters, namely, C₃ complement component and the level of circulating immunocomplexes - CIC in the serum; we compared them with the clinic parameters (number of recidivism and recovery time).

In the 1st group of patients 26,6% of the examined had increased values of CIC; in the 2nd group 60% of the examined had increased values of CIC while in the control group there was no person with increased CIC values. A statistically important positive correlation was found between the CIC level and the recovery time in the 1st group, while in the 2nd group there was a statistically important positive correlation between the CIV level and the recovery time or the number of recidivism ($p < 0,05$).

Key words: Scleritis, recidivism, recovery time, complement, circulating immunocomplexes

Autor: Dr Jasmina Đorđević-Jocič, oftalmolog, Oftalmološka klinika Kliničkog centra u Nišu; kućna adresa: Niš, Puškinova 5.

(Rad je Uredništvo primilo 8. februara 2002. godine)

