

(99)

Rola zakażenia *Helicobacter pylori* w patogenezie centralnej surowiczej choroidopatii

The role of Helicobacter pylori in etiopathogenesis of central serous choroidopathy

Marta Misiuk-Hojło, Magdalena Michałowska, Małgorzata Żołyńska

Z Katedry i Kliniki Okulistyki Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło

Summary: Central serous chorioretinopathy (CRS) is a serous macular detachment that usually affects young people and leads fortunately to a spontaneous resolution and a good visual prognosis in most patients. The etiopathogenesis of the disease is still not completely understood and no effective treatment is available at this time. However, an association has been recently highlighted between *Helicobacter pylori* infection and CRS connected with pathology of retinal vessels.

Słowa kluczowe: centralna surowicza choroidopatia, *Helicobacter pylori*, stres, arteroskleroza.

Key words: central serous retinopathy, *Helicobacter pylori*, stress, atherosclerosis.

Centralna surowicza choroidopatia (central serous retinopathy – CRS) charakteryzuje się ostrym surowicznym odwarstwieniem siatkówki sensorycznej w plamce, występującym przede wszystkim u młodych mężczyzn między 25. a 45. rokiem życia. Obustronnie występuje u 10% pacjentów, a do nawrotów dochodzi w ponad 50% przypadków (1).

Objawy mogą być różnorodne – zwykle pacjenci skarżą się na jednostronne przymglenie widzenia z względnym mroczkiem pozytywnym w polu widzenia, mikropsje i metamorfopsje. Zaburzenia widzenia barw występują u chorych, u których płyn kumuluje się w centralnej części plamki (1,2). Przy lokalizacji pozadołkowej przebieg schorzenia jest bezobjawowy. Zmiany widzenia barw wykrywalne są w standardowych testach (Ishihara, Lanthony 15-Hue Desaturated Test), a zaburzenie widzenia centralnego dobrze obrazuje test Amslera. Angiografia fluoresceinowa i indocyjaninowa, a także optyczna koherentna tomografia dokładnie dokumentują chorobę.

Angiografia fluoresceinowa (AF) pozwala na wykrycie miejsca przecieku płynu podsiatkówkowego przez nabłonek barwnikowy, a angiografia indocyjaninowa (ICG) potwierdza hipotezę nacyniową, zakładającą pierwotne uszkodzenie na poziomie warstwy choriokapilar. Cyfrowa analiza angiograficzna (scanning laser ophthalmoscopy – SLO) uwidacznia hipofluorescencję nacyniówki we wczesnej fazie w rzucie miejsca przecieku widocznego w AF. Może to odpowiadać miejscowemu niedokrwieniu kapilar nacyniówki w wyniku zawału tętniczek doprowadzających, co prowadzi do powstania obszaru niedokrwienia nabłonka barwnikowego. Wczesna hipofluorescencja przechodzi w dłuższą trwającą zlokalizowaną hiperfluorescencję, będącą wyrazem uszkodzenia naczyń nacyniówki i ich zwiększonej przepuszczalności (2).

CRS zwykle ulega spontanicznemu samowyleczeniu z dobrym rokowaniem co do powrotu widzenia, choć w niektórych

przypadkach zmiany mogą nawracać lub postępować, prowadząc do dekompensacji nabłonka barwnikowego siatkówki i poważnej utraty ostrości wzroku, dla których nie znaleziono jak dotąd efektywnego leczenia, chociaż istnieje doniesienie o pozytywnej odpowiedzi na terapię fotodynamiczną z werteporfyriną (Yannuzzi et al).

Choroba jest powodowana lokalnym przeciekiem z jednego lub więcej miejsc nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE), gdzie płyn surowiczy przemieszcza się z choriokapilar do przestrzeni podsiatkówkowej. Istnieje korelacja pomiędzy rozwojem CRS a konfiguracją psychosomatyczną. Do czynników ryzyka rozwoju centralnej surowiczej choroidopatii zalicza się: palenie tytoniu, nieuregulowane nadciśnienie tętnicze, stosowanie steroidów oraz stres psychiczny (2).

Jak wspomniano, zastosowanie angiografii fluoresceinowej (AF) i konfokalnej skaningowej oftalmoskopii (HRT) umożliwia lokalizację hipofluorescencji wokół obszarów przecieku fluoresceiny. Te obszary bezperfuzyjne powstają wskutek opóźnienia wypełniania tętnic nacyniówki i choriokapilar, spowodowanym zaburzeniem cyrkulacji i lokalną okluzją naczyń. Ponadto poziom czynnika antyfibrynolitycznego – inhibitora 1 TPA – jest zwiększony u pacjentów z CRS, a ogniskowe zwężenie światła naczyń prowadzi również do zmniejszenia fibrynolizy. Ponadto powoduje ono niedokrwienie i bezperfuzyjne obszary widoczne w angiogramach.

Poza związkiem CRS z profilem charakterologicznym i stosowaniem steroidów interesujący jest wpływ zakażenia *Helicobacter pylori* (HP) na rozwój retinopatii.

Helicobacter pylori (dawniej *Campylobacter pylori*) to gramujemna spiralna bakteria zasiedlająca błonę śluzową żołądka i dwunastnicy, która wywołuje proces zapalny w miejscu występowania i charakteryzuje się odpornością na sok żołądkowy dzięki wytwarzaniu znacznych ilości ureazy – enzymu katalizują-

cego rozkład mocznika do dwutlenku węgla i amoniaku, zobojętniającego kwas solny.

Do zakażenia zwykle dochodzi w dzieciństwie na drodze pokarmowej. Ulega mu ponad 90% ludności w krajach rozwijających się i ok. 40% w krajach rozwiniętych (3,4,5,6). Stan zapalny w 80% przypadków przebiega bezobjawowo, a poziom gastryny i kwasu solnego są prawidłowe. W 15% występuje objawowy stan zapalny ze wzrostem wydzielania gastryny i kwasu solnego, predysponujący do owrzodzeń błony śluzowej żołądka i dwunastnicy, a w 5% przypadków zapaleniu śluzówki trzonu i dna żołądka towarzyszy wzrost poziomu gastryny z hipochlorhydrią, co jest traktowane jako stan przedrakowy dla rozwoju raka żołądka (4). Ponadto 90% wszystkich chłoniaków o małej złośliwości typu MALT (mucose associated lymphatic tissue) rozwijających się w żołądku powstaje na tle przewlekłego zakażenia *Helicobacter pylori*. Przewlekły stan zapalny, którego sprawcą jest HP, leży u podłoża wielu chorób nie tylko dotyczących układu pokarmowego, jak choroba Leśniowskiego-Crohna czy *colitis ulcerosa*, ale również miażdżycy tętnic. Przypuszcza się, że jest to efekt pobudzenia układu immunologicznego na śródbłonek ścian naczyń.

Pierwszy krótki raport o korelacji zapadalności na HP i CRS dotyczył 43-letniego mężczyzny z CRS (3), u którego nawroty choroby były związane z pozytywnym testem na obecność HP (badanie biopsji śluzówki żołądka, ureazowy test oddechowy), a zmiany w obrazie siatkówki i ostrość wzroku korelowały z powodzeniem eradykacji w konwencjonalnej trójlejkowej terapii (amoksylicyna, klarytromycyna, omeprazol) (5,6). Drugie badanie dotyczyło 16 przypadków z aktywnym, długotrwałym CRS i surowiczą siatkówkową epiteliopatią. W tym badaniu oceniano nie tylko zapadalność na HP, ale również porównywano wyniki z grupą kontrolną w tej samej grupie wiekowej. Stopień zakażenia HP u osób z chorobą siatkówki był większy niż w grupie kontrolnej (3,4,5).

W spekulacji na temat potencjalnej roli, jaką odgrywa HP w rozwoju CRS, duży nacisk kładzie się na związek między infekcją HP i arteriosklerozą. Istotną rolę w tym procesie odgrywa antygen CagA (HP – cytotoxin-associated gene A), wzbudzający odpowiedź immunologiczną, powodując reakcję krzyżową między przeciwciałami anti-CagA i antygenem ściany naczyń. Ponadto przeciwciała w klasie G, wytwarzane w odpowiedzi komórkowej na różne patogeny, traktowane są jako czynnik ryzyka dla dysfunkcji śródbłonka ścian naczyń, co prowadzi do arteriosklerozy.

W patogenezie choroby wymienia się również białka HSP (heat shock proteins), wytwarzane i wydzielane przez niektóre drobnoustroje, w tym HP, które prowokują układ odpornościowy. W wyniku tego może powstać krzyżowa reakcja z homologicznymi proteinami śródbłonka ściany naczyń.

Korelacja CRS z zakażeniem HP polega na immunologicznym mechanizmie molekularnej mimikry między antygenem bakteryjnym a homologicznymi proteinami gospodarza, np. w śródbłonce ścian naczyń.

CRS nie jest jedynie chorobą nabłonka barwnikowego siatkówki, lecz końcowym rezultatem zmian krążenia naczyniowego (6,7). Kilka nieprawidłowości naczyniowych, na przykład lokalne zwężenie naczyń i osłabiona fibrynoliza, doprowadzają do ogniskowej okluzji choriokapilar i zmniejszenia przepływu

dołeczkowego, a także do wtórnego defektu RPE i surowiczego odwarstwienia plamki (8,9).

Osobowość typu A jest jednym z czynników ryzyka rozwoju centralnej surowiczej choroidopatii. Zachowanie typu A charakteryzuje się wysokim poziomem stresu, co jest równoznaczne ze zwiększoną pobudliwością układu adrenergicznego, wysokim poziomem katecholamin i glikokortykosteroidów, zwłaszcza kortyzolu, w efekcie pobudzenia przysadki i nadnerczy oraz niską pobudliwością układu immunologicznego (10,11). Zwiększony poziom epinefryny skutkuje zwężeniem naczyń krwionośnych, a wzrost mineralokortykosteroidów, głównie aldosteronu, hamuje retencję sodu i wody z kanalików nerkowych i tym samym zwiększa się objętość krążących płynów, co predysponuje nie tylko do rozwoju nadciśnienia tętniczego, ale również obrzęków i przesięku. Kortyzol z kolei hamuje reakcje immunologiczne, zwiększa immunologiczną tolerancję i wycisza nadzór immunologiczny przeciw procesom nowotworzenia (12,13). Te liczne następstwa zwiększonego poziomu stresu, jako inicjatora dla wielokierunkowych reakcji metabolicznych, tłumaczyć mogą zarówno zwiększoną zapadalność na zakażenie *Helicobacter pylori*, jak i samą przyczynę rozwoju surowiczej choroidopatii.

Podsumowanie

Dyskusja nad etiologią i patofizjologią chorioretinopatii surowiczej środkowej trwa. U podłoża choroby leży wiele czynników immunologicznych, toksycznych i naczyniowych, które wspólnie doprowadzają do uszkodzenia nabłonka barwnikowego siatkówki i warstwy naczyń włosowatych naczyniówki.

Niniejsza praca ma na celu przedstawienie korelacji między zakażeniem *Helicobacter pylori* a rozwojem CRS jako choroby związanej z patologią naczyń krwionośnych. Badania takie podjęto w ostatnich latach w kilku krajach Europy, Ameryki Północnej i Azji. W Polsce jak dotąd nie opublikowano prac dotyczących tego zagadnienia przeprowadzanych na większych grupach pacjentów.

Piśmiennictwo:

1. Gholam A, Peyman, MD: *Central serous choroidopathy. Long term study.* Arch Soc Esp Oftalmol 2000 Feb, 75(2), 103-108.
2. Lin E, Arrigg PG, Kim RY: *Familial central serous choroidopathy.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2000, 238, 930-931.
3. Giusti C: *Association of Helicobacter pylori with central serous chorioretinopathy: hypotheses regarding pathogenesis.* Medical Hypotheses 2004, 63, 524-527.
4. Cotticelli L, Borrelli M: *Central serous chorioretinopathy and Helicobacter pylori.* Eur J Ophthalmol 2006 Mar-Apr, 16(2), 274-8.
5. Ahnoux-Zabsonre A, Quaranta M: *Prevalence of Helicobacter pylori in central serous chorioretinopathy and diffuse retinal epitheliopathy: a complementary study.* J Fr Ophtalmol 2004 Dec, 27(10), 1129-1133.
6. Herold G: *Medycyna wewnętrzna.* Warszawa PZWL 2000, 469-475.
7. Khng GYW: *Central serous retinopathy complicating systemic lupus erythematosus.* Clinical and Experimental Ophthalmology 2000, 28, 309-313.
8. Leslie T, Lois N: *Photodynamic therapy for inflammatory choroidal neovascularisation unresponsive to immunosuppression.* Br J Ophthalmol 2005, 89, 147-150.

9. Lee DK, Augustin W: *Serpigous choroidopathy presenting as choroidal Neovascularisation*. Br J Ophthalmol 2003, 87, 1184-1185.
10. Ugarte M, Wearne J: *Serpigous choroidopathy: an unusual association with Crohns disease*. Clinical and Experimental Ophthalmology 2002, 30, 437-439.
11. Rattray KM, Cole MD: *Systemic non – Hodgkins lymphoma presenting as a serpiginous Choroidopathy*. Eye 2000, 14, 706-710.
12. Dantzer R: *Stress and immunity*. Acta Physiol Sca Suppl 1997, 640, 43-46.
13. Steichen O, Chauveheid MP: *Iatrogenic central serous chorioretinopathy during glucocorticoid therapy for temporal arteritis*. Rev Med Interne 2006 Sep, 27(9), 702-705.

Praca wpłynęła do Redakcji 21.11.2006 r. (948)
Zakwalifikowano do druku 10.12.2007 r.

Adres do korespondencji (Reprint request to):
lek. med. Magdalena Michałowska
ul. Chatubińskiego 2a
50-368 Wrocław



IV Sympozjum Sekcji Alergologii Okulistycznej Polskiego Towarzystwa Okulistycznego

Łódź, 24 listopada 2007 r.

Komitet Organizacyjny IV Sympozjum Sekcji Alergologii Okulistycznej Polskiego Towarzystwa Okulistycznego

zaprasza okulistów, alergologów oraz wszystkich innych lekarzy zainteresowanych zgadzeniem do udziału w Sympozjum, które odbędzie się w Łodzi w dniu **24 listopada 2007 roku** w Instytucie Europejskim, przy ulicy Piotrkowskiej 282

TEMATY GŁÓWNE

- **Konsensus PTO i PTA w sprawie alergii oczu**
- **Diagnostyka i terapia alergii oczu**
- **Alergia a suche oko**
- **Oko bluzowe**

Komitet Naukowy

Prof. dr hab. n. med. Janusz Onkiewski – Przewodniczący
Prof. dr hab. n. med. Roman Goś
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Gąsiorowski
Dr n. med. Anna Gołbiewska

Komitet Organizacyjny

Dr n. med. Anna Gołbiewska – Przewodnicząca
Dr n. med. Dorota Tomaszewska-Monczy
Dr n. med. Magdalena Plus-Poczyńska
Dr n. med. Dorota Matusiak
Dr Dorota Wyszynowska
Dr Piotr Gąbrowski
Dr Anna Wyrwicka
Dr Joanna Juszczyk

Organizator
IV Sympozjum Sekcji
Alergologii Okulistycznej PTO:
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki
Ul. Rzgowska 281/289 93-338 Łódź

Biuro Organizacyjne:
Exactus sp.j.
Al. Kościuszki 17, 90-418 Łódź
tel. 042 632 28 66
fax 042 632 28 59
e-mail: info@exactus.pl

Szczegółowe informacje dotyczące udziału w Sympozjum są dostępne na stronie internetowej

www.exactus.pl