

ОФТАЛМОЛОШКЕ МАНИФЕСТАЦИЈЕ КОД БОЛЕСНИКА СА РЕУМАТОИДНИМ АРТРИТИСОМ

Мирковић М.¹, Јакшић В.¹, Вукша Д.¹, Стаменковић Д.¹, Булајић С.¹, Петковић З.², Елек С.³

¹Клиника за Очне болести, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

²Интерна клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

³Здравствени центар Косовска Митровица

OCULAR MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Мирковић М.¹, Јакшић В.¹, Вукша Д.¹, Стаменковић Д.¹, Булајић С.¹, Петковић З.², Елек С.³

¹Clinic for eye diseases, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

²Internal clinic, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

³Health Center Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Rheumatoid arthritis is a chronic multisystemic disease of an unknown cause characterised by persistent inflammatory synovitis which results in destruction cartilage and bone erosions. RA is a systemic disease with various out of joint manifestations of different clinical importance, among which rheumatoid knots, rheumatoid vasculitis, pleuropulmonal and ophthalmological manifestations are the most prominent ones. The most frequent changes of the eye in patients with RA are keratoconjunctivitis sicca (KCS), episcleritis and scleritis and ulcerous keratitis. Out of 70 examined patients, 52 (74.3%) are female, and 18 (25.7%) of male sex (ratio 4:1), average age 56.47. In 18 (25.71%) RA diseased patients eye changes found are as follows: secondary Sjögren syndrom, that is keratoconjunctivitis sicca in 18.57%, only in female patients, episcleritis nodosa and scleritis in 4.29%; 2.86% in male and 1.43% female patients and ulcerous keratitis in 2.86% RA diseased patients.

Key words: rheumatoid arthritis; ocular manifestations; screening

САЖЕТАК

Реуматоидни артритис је хронично мултисистемско обољење непознатог узрока које се карактерише перзистентним инфламацијским синовитисом који изазива деструкцију хрскавице и ерозију кости. Реуматоидни артритис је системско обољење са разноврсним ванзглобним манифестацијама различитог клиничког значаја од којих су најзначајније реуматоидни чворићи, реуматоидни васкулитис, плеуропулмоналне и офталмолошке манифестације. Најчешће промене на оку код РА су кератоконјунктивитис сика (KCS), еписклеритис и склеритис и улцерозни кератитис. Од укупно 70 испитаних пацијената, 52 (74.3%) је женског, а 18 (25.7%) мушког пола (однос 4:1), просечне старости 56.47 година. Код 18 (25.71%) оболелих од РА пронашли смо промене на очима и то: секундарни Sjögren синдром, односно кератоконјунктивитис сика код 18.57%, искључиво код жена, еписклеритис нодоса и склеритис код 4.29% и то код 2.86% мушкараца и 1.43% жена и улцерозни кератитис код 2.86% оболелих од РА.

Кључне речи: реуматоидни артритис; офталмолошке манифестације; скрининг

УВОД

Реуматоидни артритис је хронична инфламацијска болест која се карактерише полиартикуларним синовитисом и прогресивном зглобном деструкцијом. РА је најчешће реуматско обољење са преваленцом 0.5-1% адултне популације, жене оболевају 2-3 пута чешће, најчешће у 4. деценији живота. Обољење је непознате етиологије, али се претпоставља да код генетски предиспонираних особа, под утицајем фактора спољашње средине-бактерија или вируса долази до појаве реуматоидног артритиса. Етиолошки су важни генетски фактори на што указује преваленција HLA-DR 4. Ра-

није студије су показале да око 70% болесника са класичним или дефинитивним реуматоидним артритисом испољава HLA-DR 4. Имунолошка обележја: Реуматоидни фактори (РФ) позитивни су латекс тестом аглутинације у 80% случајева, антинуклеарна антитела (ANA) позитивна су у 14-28%. Реуматоидна синовија се карактерише бројним секреторним производима активисаних лимфоцита, макрофага и фибробласта. Локално стварање ових цитокина и хемокина је одговорно за многе патолошке и клиничке манифестације реуматоидног артритиса. Повишени ниво интерлеукина 6 има кључну

улогу у реуматоидном артритису. Прекомерна активност цитокина (IL-6) и хемокина је одговорна за многе карактеристике реуматоидног синовитиса, укључујући инфламацију синовијског ткива, инфламацију синовијске течности, синовијску пролиферацију и оштећење хрскавице и кости, као и за системске манифестације RA. Главни инфламацијски процес у синовијском ткиву је хронична инфламација, док је у синовијској течности акутан инфламацијски процес. У стимулацији ексудације синовијске течности учествују бројни механизми. Међутим, прецизни механизми којим се дешава деструкција кости и хрскавице још увек нису довољно објашњени.

RA је системско обољење са разноврсним ванзглобним манифестацијама. Екстраартикуларне манифестације реуматоидног артритиса представљене су васкуларним, плућним и очним обољењима.

Реуматоидни чворови се срећу код 20-30% оболелих, и обично су локализовани на структурама ван зглоба.

Реуматоидни васкулитис настаје код болесника са тешким реуматоидним артритисом и може нападати био који органски систем. Реуматоидни васкулитис може изазвати полинеуропатију, кожане улцерације, гангрене прстију и висцералне инфаркте.

Плеуропулмоналне манифестације су обољења плеуре, плеуропулмонални чворови, пнеумонитис и артеритис и интерстицијска фиброза.

Најчешће промене на оку код RA су кератоконјунктивитис сика (KCS), episcleritis и склеритис, који касније због хроничитета може довести до scleromalatio perforans и промене на рожњачи.

KCS се среће у 15-25% оболелих од RA, однос између жена и мушкараца је 9:1, а преодоминантан симптом је суво око.

Еписклеритис је обично локализован, нодозан, а ретко дифузан и карактерише се вазодилатацијом и едемом еписклералног ткива без захватања беоњаче.

Склеритис може бити предњи и задњи, манифестује се вазодилатацијом крвних судова и едемом беоњаче. У основи склеритиса лежи васкулитис.

Предњи склеритис може бити нодуларни, дифузни и некротизирајући. Нодуларни и дифузни склеритис обично пролазе без последица. Некротизирајући склеритис је најтежи облик склеритиса, у око 60% случајева је билатералан. Карактерише се некрозом склере која може бити праћена улцерацијом одговарајућег дела коњунктиве. Санацијом долази до истањења склере са плавичастом пребојеношћу због просијавања увеа. Ово стање може довести до перфорације склере.

Skleromalatia perforans се чешће јавља код жена старије животне доби. Карактерише се жариптима некротичног гранулативног ткива сличног ткиву у реуматским чворовима. Skleromalatia perforans иде без знакова запаљења, бол изостаје или је слабо изражен. Код унапредовалих облика болести долази до размекшања ткива, а због дефеката и истањења беоњаче може доћи до перфорације. У случају повишеног интраокуларног притиска перфорација претходи формирање стафилома склере, а истањење склере може ићи дотле да коњунктива директно належа на увеу.

Задњи склеритис је запаљење задњег дела беоњаче, иза инсерције правих очних мишића.

Код жена је два пута чешћи него код мушкараца, а у две трећине случајева задњи склеритис је унилатералан.

Болест је праћена јаким боловима при покрету ока, карактерише се упалом Тенонове капсуле (tenonitis), едемом задњег пола ретине, едемом папиле видног живца (papillitis n. optici) и ексудативном аблацијом ретине. Ако процес дужи траје због увеитиса долази до замућења у стаклом телу, стварања атрофичних хориоретиналних жарипта и задњег стафилома склере уз пратећу кратковидост. Функционална прогноза задњег склеритиса је неизвесна и код једне трећине болесника долази до оштећења вида.

Промене на рожњачи су ређе (1:50) али доводе до пада видне оштрине. Најчешће се срећу склерозирајући кератитис, акутни улцерозни кератитис и кератолиза ("corneal melting"). Склерозирајући кератитис се наставља на одговарајућу зону склералног запаљења, захвата лимб и доводи до стварања васкуларизованог леукома рожњаче. Акутни улцерозни кератитис може имати периферну или централну локализацију и може довести до перфорације рожњаче.

Кератолиза ("corneal melting") због размекшања строге рожњаче може довести до стварања десцеметокеле и перфорације рожњаче. Периферна истањења рожњаче ("marginal furrowing") су најчешће локализована на лимбусу према 3 и 9 сати и такође могу довести до перфорације рожњаче.

Uveitis anterior у склопу реуматоидног артритиса је ређи од склеритиса (2-3%) и има субакутан и хроничан ток.

Важно је напоменути да и дуготрајна медикаментна терапија реуматоидног артритиса може довести до оштећења на очима. Пролонгирани третман RA стероидима може изазвати катаракту и глауком, а антимаљарична терапија (хлорокин и хидрохлорокин) макулопатију и реверзибилне депозите на рожњачи (cornea verticillata).

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је да се утврди учесталост и врсте очних промена код оболелих од реуматоидног артритиса.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Клиничко испитивање је спроведено код 70 болесника са реуматоидним артритисом који су били хоспитализовани у Служби реуматологије Интерне клинке у Приштини и Интерном одељењу ЗЦ К. Митровица, као и болесника са уветисима лечених на Очној клиници у Приштини и Очном одељењу ЗЦ К. Митровица. Клинички преглед се састојао из комплетног офталмолошког и реуматолошког прегледа. Офталмолошки преглед је обухватао одређивање видне оштрине, биомикроскопски преглед предњег и задњег сегмента ока, преглед очног дна директном офталмоскопијом, мерење интраокуларног притиска апланацијом тонометром. За испитивање секреције суза коришћен је Шир-

меров тест обострано стандардном методом, постављањем специјалног папира 5 мм широког и 35 мм дугачког у доњи форникс у трајању од 5 минута. Пацијенти код којих је мање од 6 мм хартије влажно имали су позитиван резултат. Праћена је учесталост очних промена, као и врсте очних промена. Рађена су стандардна лабораторијска (SE, ASTO, RF, Waaler-rose, Latex test, CRP, фибриноген) и радиолошка испитивања.

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

Истраживањем је обухваћено 70 болесника са реуматоидним артритисом.

Табела 1. Дистрибуција болесника са очним променама у односу на пол и староску доб код болесника са RA.

| Животна доб | Мушкарци | | Жене | | Укупно | |
|-------------|----------|--------|-------|-------|--------|-------|
| | Број | % | Број | % | Број | % |
| 0-10 | 0:0 | 0.00 | 0:0 | 0.00 | 0:0 | 0.00 |
| 11-20 | 0:0 | 0.00 | 0:2 | 0.00 | 0:2 | 0.00 |
| 21-30 | 0:2 | 0.00 | 0:1 | 0.00 | 0:3 | 0.00 |
| 31-40 | 0:1 | 0.00 | 1:9 | 11.11 | 1:10 | 10.00 |
| 41-50 | 1:1 | 100.00 | 5:15 | 33.33 | 6:16 | 37.50 |
| 51-60 | 1:6 | 16.67 | 6:14 | 42.86 | 7:20 | 35.00 |
| >60 | 0:8 | 0.00 | 4:11 | 36.36 | 4:19 | 21.05 |
| Укупно | 2:18 | 11.11 | 16:52 | 26.77 | 18:70 | 25.71 |

Од укупно 70 испитаних пацијената, 52 (74.3%) је женског, а 18 (25.7%) мушког пола (однос 4:1), просечне старости 56.47 година. Дужина трајања болести није могла тачно бити прецизирана од стране 6 пацијената, а код осталих 64 просечна дужина трајања је 14.3 год. Код 18 (25.71%) оболелих од RA пронашли смо промене на очима. На нашем материјалу 2 особе су биле мушког а 16 женског пола. Очним променама захваћене су особе изнад 40 година, посебно у старосној групи од 50-60 година.

Табела 2. Заступљеност типова очних промена код болесника са RA.

| Тип очне промене | Мушкарци | | Жене | | Укупно | |
|--------------------------|----------|------|------|-------|--------|-------|
| | Број | % | Број | % | Број | % |
| Keratoconjunc. sicca | 0 | 0.00 | 13 | 18.57 | 13 | 72.22 |
| Episcl. nod. и scleritis | 2 | 2.86 | 1 | 1.43 | 3 | 16.67 |
| Улцерозни кератитис | 0 | 0.00 | 2 | 2.86 | 2 | 11.11 |
| Укупно | 2 | 2.86 | 16 | 22.86 | 18 | 100.0 |

Секундарни Sjögren синдром, односно keratoconjunctivitis sicca (KCS) налазимо код 18.57%, искључиво код жена, episcleritis nodosa и scleritis код 4.29% и то код 2.86% мушкараца и 1.43% жена и улцерозни кератитис код 2.86% оболелих од RA.

Поједини аутори налазе висок проценат позитивног Ширмеровог теста. Пипер X. и сар., (2007) пози-

тиван Ширмер тест налазе код 70.7% оболелих од RA, али само 12% њих користе вештачке сузе. Овакав налаз се може објаснити тиме што поједини пацијенти могу имати примарни Sjögrenov синдром или оверлап синдром, мада преваленца секундарног Sjögren синдрома може бити много већа од оригиналних процена (Ando-poulos et al., 1987, 1989). Позитиван Ширмеров тест може да указује на неадекватан прекорнеални сузни филм или "суво око" које може резултовати у keratoconjunctivitis sicca, или то може бити због секундарног Sjögren синдрома. За потпуне критеријуме за секундарни Sjögren синдром неопходно је искуство, допунска истраживања болести везивног ткива, окуларне (или оралне) симптоме сувоће са доказима за пад секреције суза (или пљувачке) и документовати хистолошки и хистопатолошки налаз (Vitali и сар. 2002). Fujita и сар. (2005) су евалуирали преваленцу сувог ока код оболелих од RA: код 10% њихових испитаника имали су критеријуме за Sjögrenov синдром, али код 90% оболелих од RA (без Sjögrenovog синдрома) дијагностиковано је суво око. Срећом, упркос високом проценту позитивног Ширмеровог теста офталмолошким прегледом нису откривена оштећења коњунктиве и рожњаче. Сојосаги и сар. (2006) у ретроспективној дескриптивној студији од 375 различитих реуматских болесника keratoconjunctivitis sicca налазе код 16 болесника са RA.

Иако многи аутори описују случајеве са увеитисом код оболелих од реуматоидног артритиса, ми нисмо нашли случајеве увеитиса. Сем обољења која су у директној вези са RA, код неких пацијената смо нашли и друга обољења ока. Преваленца катаракте износила је 5.7%, али је она била присутна због старосне доби болесника и вероватно због дуготрајне употребе стероида, а код 3 (4.2%) болесника је био верификован глауком. Рипер Н. и сар. (2007) налазе катаракту код 22.7% испитиваних болесника са RA, док Сојосаги и сар. (2006) код 2.4% са доказом да је катаракта проузрокована дуготрајном стероидном терапијом, а код једног пацијента леченог хидроксицхлорокином макулопатију.

У следећој табели приказујемо промене на очима у односу на стадијум RA.

Табела 3. Стадијум RA и очне промене.

| Стадијум | Укупан бр. болесника | | Број болесника са очним пром. | |
|----------|----------------------|---|-------------------------------|-------|
| | Број | % | Број | % |
| I | 18 | | 0 | 0 |
| II | 11 | | 2 | 2.86 |
| III | 30 | | 10 | 14.28 |
| IV | 11 | | 6 | 8.57 |
| Укупно | 70 | | 18 | 25.71 |

Промене на очима налазимо у највећем проценту код оболелих од RA у трећем (14.28%) и четвртном стадијуму (8.57%), што нам говори да се промене на оку чешће срећу код особа са тешким оштећењима зглобова.

ЗАКЉУЧАК

Секундарни Sjögren синдром (keratoconjunctivitis sicca) је најчешћа офталмолошка манифестација код оболелих од реуматоидног артритиса (18.57%), чешће се јавља код жена и пацијената са тешким општењима зглобова. Висока преваленца сувог ока сугерише обавезну примену Ширмеровог теста код оболелих од РА. Склеритис налазимо код 4.29% и улцерозни кератитис код 2.86% оболелих од РА. Дужина трајања болести и старост пацијента немају утицаја на појаву офталмолошких манифестација. Висока учесталост очних промена код оболелих од реуматоидног артритиса обавезује реуматологе на офталмолошки консултативни преглед за дијагнозу и оптималан третман офталмолошких манифестација.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andonopoulos AP, Drosos AA, Skopouli FN, Moutsopoulos HM (1989). Sjogren's syndrome in rheumatoid arthritis and progressive systemic sclerosis. A comparative study. *Clinical and Experimental Rheumatology* 7: 203-5.
2. Armstrong C, Swarbrick CM, Pye SR, Oneil TW.: Occurrence and risk factors for falls in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*.2005;64:1602-4.
3. Bettero RG, Cebrian RF, Skare TL.: Prevalence of ocular manifestations in 198 patients with rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Arq Bras Oftalmol* 2008.
4. Cojocaru VM, Ciurtin C, Pop M, Tomi A, Grecu P. Ophthalmological involvement in rheumatic disease. *Oftalmologia*. 2006;50(2):56-61.
5. Fujita M, Igarashi T, Kurai T, Sakane M, Yoshino S, Takahashi H.: Correlation between dry eye and rheumatoid arthritis activity. *American Journal of Ophthalmology*. 2005;140: 808-13.
6. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis North Am* 2001;27-269-81.
7. Koos MJ, Suşan L, Muntean A, Lehaci C. Koos MJ, Suşan L, Muntean A, Lehaci C. The ocular manifestations in rheumatoid polyarthritis. *Oftalmologia*. 1999;46(1):15-20
8. Mckibbin M, Clark B, Isaacs JD, Morrell AJ, Griffiths B, Morgan AW, Gooi HC. Does the shared epitope genotype influence either the susceptibility to or the phenotype of corneal melting. *Eye*. 2001 Aug;15(Pt 4):492-96.
9. Piper H, Douglas KM, Treharne GJ, Mitton DL, Haider S, Kitas GD. Prevalence and predictors of ocular manifestations of RA: is there a need for routine screening? *Musculoskeletal Care*. 2007 Jun;5(2):102-17.
10. Radisavljevic M., Bulajic S., Žoric L., Mirkovic M.: Očne promene u RA. VIII Kongres oftalmologa Srbije, Knjiga sažetaka 69, Beograd, 2007.
11. Sainz De La Maza Serra M, Escobar Barranco JL, Foster CS. Characteristics of scleritis in patients older than 60 years. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2001 Jul;76(7):425-30.
12. Shaw C, Banik S, Islam MN, Biswas MC, Biswas G, Biswas S. Rheumatoid arthritis and ocular involvement. *J Indian Med Assoc*. 2003 Sep;101(9):537-8.
13. Turesson C, Jacobsson LT. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2004; 33:65-72. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2001 Jul;76(7):425-30.
14. Versura P, Frigato M, Bernabini B, Mulè R, Malavolta N, Campos EC. Ocular surface analysis in patients affected with rheumatic diseases. *Reumatismo*. 2004 Oct-Dec;56(4):262-71.
15. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R et al. and the European Study Group on Classification Criteria for Sjogren's syndrome (2002). Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Annals of the Rheumatic Diseases* 61: 554-8.