

# Choroba Ealesa – obecne poglądy na diagnostykę i leczenie

JYOTIRMAJ BISWAS<sup>a</sup>, REESHA KARINGATTIL RAVI<sup>b</sup>, ANGAYARKANNI NARYANASAMY<sup>c</sup>, LILY THERESE KULANDAI<sup>d</sup>,  
HAJIB NARAHARIRAO MADHAVAN<sup>d</sup>

## Streszczenie

Choroba Ealesa, opisana po raz pierwszy przez brytyjskiego okulistę Henry'ego Ealesa w 1880 r., przebiega w trzech nakładających się na siebie etapach, którymi są zapalenie naczyń żylnych, okluzja i neowaskularyzacja siatkówki. Rozpoznanie ustala się najczęściej na podstawie obrazu klinicznego, po wykluczeniu innych chorób układowych lub okulistycznych o podobnym obrazie zmian siatkówki. W ostatnich latach badania w dziedzinie immunologii, biologii molekularnej i biochemii ukazały rolę ludzkiego antygeny leukocytarnego, właściwości autoimmunologicznych siatkówki, genomu prątka gruźlicy i uszkodzeń wolnych rodników w etiopatogenezie choroby Ealesa. Wydaje się jednak, że jej etiologia jest wieloczynnikowa. Leczenie zależy od etapu choroby i polega na doustnym podawaniu kortykosteroidów w aktywnej fazie zapalenia oraz zastosowaniu fotokoagulacji laserowej w zaawansowanych fazach niedokrwienia i neowaskularyzacji siatkówki.

## Słowa kluczowe

choroba Ealesa, ludzki antygen leukocytarny, przeciwutleniacze, zapalenie okołonaczyniowe siatkówki, fotokoagulacja, reakcja łańcuchowa polimerazy, gruźlica, witrektomia

## Wprowadzenie

Chorobę Ealesa po raz pierwszy opisał w 1880 i 1882 r. brytyjski okulista Henry Eales [1], który sądził, że nie jest ona związana z zapaleniem. Dotychczas nie określono właściwie definicji ani etiologii tej choroby [2]. W ostatnich latach badania kliniczne i podstawowe dostarczyły kluczowych informacji pozwalających zrozumieć cechy kliniczne i etiologię choroby Ealesa. Od czasu opublikowania przez autorów niniejszego artykułu doniesienia poświęconego tej chorobie w 2002 r. wiedza o niej bardzo się pogłębiła. Celem tego opracowania jest ocena współczesnych poglądów na etiopatogenezę choroby Ealesa i postępowanie z dotkniętymi nią osobami, dokonana na podstawie wyników badań klinicznych, biochemicznych, immunologicznych i z zakresu biologii molekularnej.

## Klasyfikacja

Saxena i Kumar [3] przedstawili niedawno nowy system określania stopnia zaawansowania choroby Ealesa, który

uznali za przydatny w jej klasyfikacji i ocenie ciężkości jej przebiegu (tabela).

## Etiopatogeneza

Wśród kilku zaproponowanych czynników etiologicznych najpopularniejszymi są gruźlica i nadwrażliwość na tuberkulo-proteiny. W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym z użyciem reakcji łańcuchowej polimerazy (polymerase chain reaction, PRC) w 70% preparatów błony nasiatkówkowej (epiretinal membrane, ERM) stwierdzono obecność antygeny jednego lub większej liczby bakterii z rodzaju *Mycobacterium*. Opisano też znamienne częstsze występowanie genu *MPB64* prątka gruźlicy w preparatach ERM pochodzących od osób z dobrze udokumentowaną chorobą Ealesa w porównaniu z grupą kontrolną,

<sup>a</sup>Department of Uveitis and Ocular Pathology, Vision Research Foundation, Sankara Nethralaya, No. 41, College Road, Nungambakkam, Chennai 600006, Indie

<sup>b</sup>Little Flower Hospital and Research Centre, P.O. Box No. 23, Angamaly Kochi, Kerala 683572, Indie

<sup>c</sup>Biochemistry Department, Vision Research Foundation, Sankara Nethralaya, No. 41, College Road, Nungambakkam, Chennai 600006, Indie

<sup>d</sup>Department of Microbiology and Molecular Biology, Vision Research Foundation, Sankara Nethralaya, No. 41, College Road, Nungambakkam, Chennai 600006, Indie

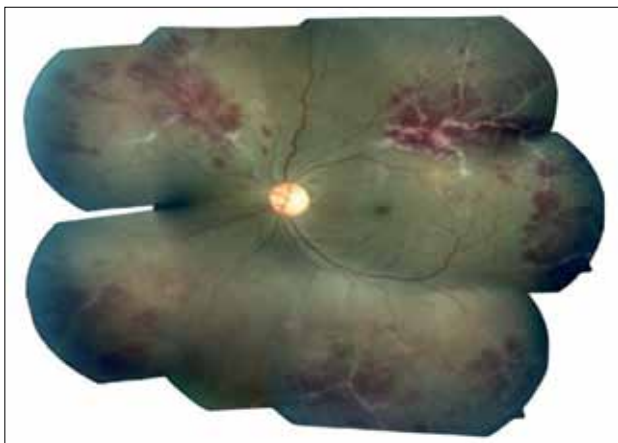
Adres do korespondencji: Jyotirmaj Biswas, Department of Uveitis and Ocular Pathology, Vision Research Foundation, Sankara Nethralaya, No. 41, College Road, Nungambakkam, Chennai 600006, India; drjb@snmail.org

*Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection* 2013, 3:11

**Tabela. Nowy system klasyfikacji choroby Ealesa**

Faza	Opis
I	Zapalenie okołozylne naczyń o małej (Ia) i dużej (Ib) średnicy z powierzchownymi krwotokami siatkówkowymi
IIa	Brak przepływu przez naczynia włosowate
IIb	Rewaskularyzacja w innym miejscu/w tarczy nerwu wzrokowego
IIIa	Proliferacja włóknisto-naczyniowa
IIIb	Krwotok doszkliskowy
IVa	Trakcyjne/złożone przedarciowe odwarstwienie siatkówki
IVb	Rubeoza tęczówki, jaskra neowaskularna, zaćma wklajająca i zanik nerwu wzrokowego

w której nie rozpoznawano tej choroby [4]. Metoda PCR okazała się wystarczająco swoista i czuła, by wykryć 2,5 pg kompleksu DNA prątka gruźlicy. W innym badaniu za pomocą zagnieżdżonej techniki PCR obecność genomu prątka gruźlicy stwierdzono w 11 spośród 23 ERM usuniętych z oczu osób z chorobą Ealesa [5]. Natomiast w posiewie próbki materiału uzyskanej dzięki aspiracji ciała szklistego nie wykazano wzrostu *M. tuberculosis* u żadnego z chorych. Wydaje się, że większość osób dotkniętych chorobą Ealesa nie jest nosicielami żywych bakterii, lecz prawdopodobnie nosicielami niezdolnych do życia organizmów lub DNA *M. tuberculosis*. W niedawno opublikowanym badaniu Singh i wsp. wykazali obecność genomu MTB w ponad 50% próbek ciała szklistego ze znamienym mianem prątków. Uznali oni, że wiele osób podejrzewanych o chorobę Ealesa



**Rycina.** Zdjęcie dna oka osoby dotkniętej chorobą Ealesa w fazie aktywnej zapalenia okołozylnego.

może w rzeczywistości chorować na gruźlicze zapalenie naczyń, dlatego bardzo ważne jest przeprowadzenie w tej populacji badań w kierunku gruźlicy [6]. Rola genomu *M. tuberculosis* w patogenezie choroby Ealesa wymaga jeszcze potwierdzenia. Wydaje się jednak, że choroba nie jest równoznaczna z idiopatycznym zapaleniem okołozylnym (rycina). Choroba Ealesa pojawia się w niektórych regionach geograficznych i cechuje ją skłonność do występowania w pewnych grupach wiekowych (od 15 do 40 lat). Chociaż Henry Eales opisał tę chorobę jako niezapalną, Elliot stwierdził występowanie zapalenia okołonaczyniowego siatkówki w jej przebiegu [7]. Gruźlicze zapalenie okołonaczyniowe siatkówki jest zazwyczaj obustronne i towarzyszą mu wysięki ciała szklistego o typie kul śniegowych, neowaskularyzacja, krwotoki siatkówkowe, zapalenie tarczy nerwu wzrokowego i siatkówki oraz ogniskowe zapalenie naczyniówki [8].

W przeprowadzonych badaniach stwierdzono statystycznie częstsze występowanie fenotypu ludzkiego antygeny leukocytarnego (human leukocyte antigen, HLA) w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej. Założono, że u osób cechujących się skłonnością do występowania HLA, głównie HLAB5, DR1 i DR4, okołonaczyniowe zapalenie siatkówki może się rozwinąć w następstwie zniszczenia tkanki za pośrednictwem komórkowych reakcji immunologicznych wyzwalanych przez nieaktywny sekwestrowany antygen prątkowy. Klinicznie zapalenie to ujawnia się chorobą Ealesa (Eales' disease, ED) [9].

## Podłoże patologiczne

Związek zapalenia ogólnoustrojowego z fazą zapalną ED stwierdzono na podstawie zwiększonych stężeń białka C-reaktywnego [10] lub krążącej interleukiny 6 (IL-6), będących markerami stanu zapalnego [11]. U chorych na ED liczba krążących monocytów [12] była znamienne większa w porównaniu z grupą kontrolną, przy czym wyraźnie zwiększyła się liczba nieklasycznego podzestawu monocytów CD16+ o aktywnym fenotypie korelującym ze stężeniami cytokin prozapalnych i progresją kliniczną choroby. W monocytach chorych stwierdzono zwiększoną ekspresję antygeny powierzchniowego receptora toll-podobnego 2 (toll-like receptor 2, TLR-2), ale nie TLR-4 [13]. Nasiliła się też u nich ekspresja TLR-2 na monocytach CD16+ w porównaniu z obserwowaną na CD16-, podczas gdy różnice w zmianie ekspresji TLR-4 nie były znamienne statystycznie. W przeciwieństwie do chorych na ED w monocytach izolowanych od osób zdrowych stwierdzono ekspresję czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha, TNF $\alpha$ ) indukowaną

nego peptydoglikanem, skorelowaną z ekspresją TLR-2. Świadczy to o kluczowej roli regulacyjnej aktywacji TLR oraz zwiększenia liczby nieklasycznych monocytów CD16+ w patogenezie ED w połączeniu z wydzielaniem cytokin prozapalnych, które utrzymują proces zapalny w siatkówce.

Występowanie stresu oksydacyjnego wykazano na podstawie zwiększenia stężeń substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym (thiobarbituric acid-reactive substances, TBARS) w szklisce, krwinkach czerwonych, krwinkach płytkowych i monocytach [14]. Zmniejszenie stężeń witamin E i C, obserwowane w aktywnej i wyleczonej postaci zapalenia okołonaczyniowego, a także zmniejszenie stężeń dysmutazy ponadtlenkowej, glutationu i peroksydazy glutationowej, wiązało się z osłabieniem mechanizmów obrony antyoksydacyjnej. Wolnorodnikowe uszkodzenie DNA i białka wykazano na podstawie gromadzenia się 8-hydroksy-2'-deoksyguanozyny (w leukocytach) i nitrotyrozyny (w monocytach) [15]. Występowanie stresu nitrozacyjnego wykazano na podstawie zwiększonej ekspresji indukowalnej syntazy tlenu azotu w monocytach [16], w których obserwowano również wzrost stężeń żelaza i miedzi oraz zmniejszenie stężenia cynku [17]. W surowicy i szklisce chorych ze stanem zapalnym wykryto nowe białko o masie 88 kDa i właściwościach przeciwutleniających [18]. W przebiegu choroby Ealesa opisywano też zwiększenie stosunku  $Fe^{3+}/Fe^{2+}$  oraz nasilenie indukowanego żelazem stresu oksydacyjnego. Po zastosowaniu suplementacji witamin E i C stosunek ten znamienne się zmniejszył [19].

Przeprowadzono badanie poszukujące jakiegokolwiek związku między stężeniem żelatyny a stężeniem cytokiny TNF $\alpha$  znanej ze zwiększania ekspresji metaloproteiny macierzy (matrix metalloproteinase, MMP) w różnych komórkach [20]. Stężenie i aktywność MMP-9 okazały się znamienne większe w surowicy i szklisce chorych na ED niż w grupie kontrolnej. U chorych stwierdzono też dodatnią zależność między śródgałkowym stężeniem TNF $\alpha$  a stężeniem MMP-9, co jest wiarygodnym wyjaśnieniem występowania sterowanej zapaleniem angiogenezy w trakcie rozwoju ED.

Czynnik pochodzący z nabłonka barwnikowego siatkówki (pigment epithelium-derived growth factor, PEDF) jest glikoproteiną i silnym inhibitorem indukowanej niedokrwieniem neowaskularyzacji. Zmniejszenie stężenia PEDF stwierdzono w szklisce chorych na proliferacyjną retinopatię cukrzycową [21,22]. U osób dotkniętych chorobą Ealesa zbadano stosunek szkliskowego czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF) do PEDF. Stosunek VEGF (czynnik angiogeny) do PEDF (czynnik antyangiogeny) w ciele szklistym takich chorych porównano z wartością stosunku VEGF/PEDF u chorych z otworem plamki (macular

hole, MH) i proliferacyjną retinopatią cukrzycową (proliferative diabetic retinopathy, PDR). Wartość stosunku VEGF/PEDF była znamienne większa w chorobie Ealesa i PDR w porównaniu z obserwowaną u chorych z MH. Stosunek ten był jednak 3,5 razy większy w grupie PDR niż w grupie ED. Opisano przypadek chorego na ED, u którego badanie immunohistochemiczne (IHC) wyluszczonej gałki ocznej ujawniło silne barwienie w kierunku PEDF w porównaniu z obserwowanym w gałce ocznej dawcy dostosowanego pod względem wieku i płci [23].

W etiopatogenezie choroby Ealesa ważną rolę odgrywają antygen S siatkówki i międzyreceptorowe białko wiążące retinoid 3. Trójwymiarowe (3D) struktury białkowe są bardzo ważne z czynnościowego punktu widzenia i w progresji opisywanej choroby. Struktury 3D są zatem lepszym celem terapeutycznym, który należy uwzględnić podczas opracowywania kolejnych leków i badań oceniających ich przydatność [24].

## Postępowanie

Chorym z nieaktywnym zapaleniem okołonaczyniowym siatkówki wystarczają okresowe wizyty kontrolne co pół roku lub raz w roku. Chorzy ze świeżym krwotokiem doszkliskowym wymagają kontroli co 4-6 tygodni, jeśli w pośrednim wziernikowaniu oka lub w badaniu ultrasonograficznym nie stwierdza się cech odwarstwienia siatkówki. Takie krwotoki doszkliskowe ustępują zazwyczaj w ciągu 6-8 tygodni.

## Leczenie farmakologiczne

Główną metodą leczenia osób dotkniętych chorobą Ealesa w aktywnej fazie zapalenia okołonaczyniowego są nadal kortykosteroidy. Ponieważ wielu badaczy dostrzega istotną rolę nadwrażliwości na tuberkuloproteiny w etiologii choroby Ealesa (dodatnia próba tuberkulinowa), przez 9 miesięcy stosuje się również leczenie przeciwgruźlicze. Chorzy z zapaleniem okołozylnym siatkówki i wybitnie dodatnim wynikiem próby tuberkulinowej wymagają układowego podania kortykosteroidów i zastosowania właściwego leczenia przeciwgruźliczego, nawet jeśli nie stwierdza się cech aktywnej choroby układowej. Pozwala to uniknąć reaktywacji choroby układowej. Podczas badania przeprowadzonego z udziałem 30 chorych Abu El-Asrar i Al-Kharashi stwierdzili, że agresywne stosowanie w chorobie Ealesa układowych kortykosteroidów i leków przeciwgruźliczych, panfotokoagulacja siatkówki oraz w razie

potrzeby wczesna witrektomia mogą się przyczynić do uzyskania lepszych wyników anatomicznych i wzrokowych [25]. Z zajęcie plamki jest rzadkie w chorobie Ealesa, może jednak wystąpić w przebiegu jej postaci centralnej lub nasilonej, a także w późnych fazach proliferacji. Chorym z obrzękiem plamki wstrzykuje się okołogałkowo kortykosteroid o długotrwałym uwalnianiu - octan triamcynolonu [26], pozwala to bowiem uniknąć trwałego uszkodzenia plamki. Ponieważ kortykosteroidy są zwykle skuteczne w fazie ostrego zapalenia choroby Ealesa, leczenie immunosupresyjnej cyklosporyną i azatiopryną zachowuje się dla chorych, u których podawanie kortykosteroidów nie przyniosło oczekiwanych wyników, należało je przerwać lub były one przeciwwskazane z uwagi na działania niepożądane.

W patobiologii urazu tkankowego ważną rolę odgrywa uszkodzenie błon komórkowych przez wolne rodniki. Przeprowadzono badanie oceniające wpływ suplementacji przeciwutleniaczy na płynność błony komórkowej krwinek płytkowych u chorych na idiopatyczne okołozylne zapalenie siatkówki (chorobę Ealesa) [27,28]. Po zrealizowaniu standardowego protokołu u 15 chorych oraz 12 zdrowych osób z grupy kontrolnej oznaczono stężenie TBARS, a płynność błony komórkowej krwinek płytkowych oceniono za pomocą sondy fluorescencyjnej [11]. U wszystkich oceniono stężenie TBARS w krwinkach płytkowych oraz płynność błony komórkowej tych krwinek krwi przed suplementacją przeciwutleniaczami i po niej. W porównaniu z grupą kontrolną wśród chorych stwierdzono znamienne zwiększenie stężeń TBARS.

W przebiegu choroby Ealesa oprócz stresu oksydacyjnego opisywano hiperhomocysteinemię [29], która również może powodować stres oksydacyjny. W takich przypadkach korzystne jest codzienne doustne podawanie kwasu foliowego (od 1 do 2 mg) i witaminy B<sub>12</sub> (500 µg), które należy kontynuować do uzyskania powrotu stężeń homocysteiny do wartości prawidłowych. Saxena i wsp. oceniali wpływ doustnej suplementacji antyoksydantami u osób dotkniętych chorobą Ealesa. Suplementację przeciwutleniaczami (witaminami E, C i A, beta-karotenem, Cu, Zn i Se) stosowano przez 3 miesiące. Stwierdzono znamienne statystycznie różnice w stężeniach TBARS, SOD i GSH, lecz nie katalazy [28]. U osób z chorobą Ealesa stężenie antyoksydantów harmonijnie neutralizujących szkodliwe wolne rodniki oceniono jako całkowitą zdolność antyoksydacyjną (total antioxidant capacity, TAC) surowicy, która okazała się znamienne mniejsza niż w kontrolnej grupie zdrowych dorosłych. Zmniejszenie to jest wyraźniejsze w fazie aktywnego zapalenia naczyń niż w stabilnej fazie choroby. Po zastosowaniu suplementacji witaminami E i C wartości TAC znamienne wzrosły [30].

W fazie zapalenia obserwowano zwiększenie stężeń IL-1β i TNFα utrzymujące się w proliferacyjnej fazie choroby. IL-1 i TNFα są nowymi punktami uchwytu działania immunoterapii, mającej na celu opanowanie zapalenia i zapobieganie odległym następstwom choroby Ealesa [11].

## Wstrzyknięcia doszkliskowe

Najczęstszym objawem choroby Ealesa jest nagła, bezbolesna utrata widzenia spowodowana krwotokiem doszkliskowym [31]. Początkowo postępowanie jest zazwyczaj zachowawcze, a witrektomię rezerwuje się dla oczu z krwotokiem nieustępującym po 3 miesiącach [32]. Ważne jest uzyskanie szybkiej regresji nowych naczyń siatkówkowych, pozwala bowiem uniknąć krwotoku doszkliskowego i trakcyjnego odwarstwienia siatkówki wymagającego chirurgii szkliskowo-siatkówkowej [33-36]. Zastugerowano, że nasilona ekspresja VEGF obserwowana w siatkówkowych błonach neowaskularnych może wynikać z niedokrwienia siatkówki i niezbyt nasilonego przewlekłego zapalenia. Dawniej opisywano uzyskiwanie dobrych wyników i właściwe opanowanie zapalenia dzięki zastosowaniu doszkliskowych wstrzyknięć triamcynolonu u osób dotkniętych chorobą Ealesa. Częste powikłania, takie jak wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego i progresja zaćmy, mogą jednak ograniczać doszkliskowe podawanie kortykosteroidów. Niedawno opublikowano wyniki badania przeprowadzonego w Indiach, w których choroba Ealesa jest rozpoznawana dość często. Opisano korzystne działanie doszkliskowych wstrzyknięć bewacyzumabu u osób z podejrzeniem tej choroby [37]. Badanie dna oka u chorego z krwotokiem doszkliskowym wtórnym do choroby Ealesa często pozwala uwidocznic świeże i stare krwotoki doszkliskowe niezależnie od czasu, w jakim przeprowadzono ocenę, co może wskazywać, że w tej grupie chorych krwawienia mogą występować wielokrotnie. Niedawno 4-tygodniowe leczenie bewacyzumabem okazało się skuteczne w uzyskiwaniu regresji neowaskularyzacji i łagodnego krwotoku w przebiegu choroby Ealesa, ponieważ przyspieszało zahamowanie gęstego krwotoku doszkliskowego [35] lub zmniejszało częstość wykonywanych witrektomii.

## Fotokoagulacja

Fotokoagulacja jest główną metodą leczenia choroby Ealesa w fazie proliferacyjnej. Krwotok doszkliskowy może wystąpić w każdej fazie choroby, nie wiadomo zatem, czy fotokoagulacja laserowa mogłaby przynieść korzyść chorym w fazie aktywnego zapalenia. Nie ustalono też, czy koniecz-

na jest panfotokoagulacja siatkówki obejmująca wszystkie cztery kwadranty, podobnie jak u chorych z retinopatią cukrzycową, czy wystarczy fotokoagulacja ogniskowa w zmienionych kwadrantach siatkówki, jak u chorych z zakrzepem gałzki żyły środkowej siatkówki. Angiografia fluoresceinowa ułatwia monitorowanie odpowiedzi na leczenie. Wyniki badania oceniającego przydatność profilaktycznej fotokoagulacji rozianej w niewykazujących objawów oczach z krwotokiem doszkliskowym w przebiegu choroby Ealesa ujawniły skuteczność tej metody w zwalczaniu powikłań, zwłaszcza jeśli jest stosowana wcześniej [38].

Na mechanizm powstawania angiogennych chorób oczu wpływa równowaga między stężeniem VEGF i PEDF. Angayarkanni i wsp. przeprowadzili badanie, w którym oceniali wpływ kortykosteroidoterapii stosowanej w chorobie Ealesa na stosunek VEGF/PEDF. Stwierdzili, że u chorych otrzymujących kortykosteroidy między 1 a 6 miesiącem poprzedzającym witrektomię wartość tego stosunku jest mniejsza niż u chorych otrzymujących je w miesiącu przed zabiegiem. Wśród chorych poddanych laseroterapii ogniskowej stężenia VEGF były znacznie większe niż w grupie nieleczonej laserem, a wartość stosunku VEGF/PEDF była również większa mimo zwiększonych stężeń PEDF. Laseroterapię ogniskową powinno się wykonywać, gdy choroba jest stosunkowo mało aktywna, natomiast wskazaniem do panfotokoagulacji siatkówki (panretinal photocoagulation, PRP) jest choroba niedająca się opanować. W grupie chorych poddanych PRP wartość stosunku VEGF/PEDF była zbliżona do obserwowanej wśród nieleczonych laserem [23].

## Leczenie operacyjne

Główną przyczyną złych wyników leczenia dotyczących poprawy widzenia jest u osób dotkniętych chorobą Ealesa nawracający krwotok doszkliskowy. Występujące u nich często wczesne tylne odwarstwienie ciała szklistego ułatwia chirurgowi uzyskanie dostępu do płaszczyzny preparowania właściwej dla przeprowadzenia bezpiecznej operacji. W końcowej fazie zabiegu wykonywanego w obrębie szkliski obowiązuje użycie endolazera. Rzadziej konieczne jest zastosowanie dodatkowych działań, takich jak opasanie gałki ocznej lub lensektomia. U większości chorych niepowikłana witrektomia przez część płaską ciała rzęskowego poprawia ostrość wzroku. Główne powikłania pooperacyjne to wczesny rozwój zaćmy, jaskra wtórna i przedarciowe odwarstwienie siatkówki [39]. Oceniono również przydatność witrektomii przez część płaską ciała rzęskowego w leczeniu niewykazujących objawów oczu z chorobą

Ealesa [40]. Stwierdzono, że wczesne wykonanie witrektomii w tej grupie chorych zapewnia uzyskanie zadowalających wyników i ułatwia zapobieganie powstawaniu trudnych do leczenia powikłań.

## Podsumowanie

W żadnym z przeprowadzonych ostatnio badań nie było możliwe odróżnienie choroby Ealesa od gruźliczego zapalenia naczyń. W kilku badaniach przeprowadzonych w Indiach, gdzie choroba ta występuje często, opisano silną zależność między takim typem okluzyjnego zapalenia naczyń a gruźlicą. Dlatego lepiej określać tę chorobę mianem prawdopodobnie gruźliczego zapalenia okołozylnej siatkówki, a u dotkniętych nią osób stosować pełną terapię przeciwgruźliczą z krótkim kursem układowej kortykosteroidoterapii. Fotokoagulacja laserowa jest wskazana u chorych z cechami niedokrwienia siatkówki i powstawaniem nowych naczyń krwionośnych. U chorych z krwotokiem doszkliskowym wskazane jest wykonanie wczesnej witrektomii przez część płaską ciała rzęskowego. Jeśli wyniki badań diagnostycznych są ujemne, można rozpoznać idiopatyczne okluzyjne zapalenie naczyń. Zdaniem autorów określenie choroba Ealesa nie będzie dłużej stosowane.

## Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów związanego z niniejszym artykułem.

## Wkład autorów w opracowanie artykułu

J.B., R.K.R., A.N. i L.T.K. przygotowali rękopis. J.B., A.N., L.T.K. i H.N.M. przeanalizowali rękopis. R.K.R. zgromadził piśmiennictwo. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali końcową wersję rękopisu.

## Oświadczenie

Vision Research Foundation sfinansowała projekt dotyczący choroby Ealesa w Sankara Nethralaya.

© 2013 Biswas et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## Piśmiennictwo

- 1 Eales H (1880) Retinal haemorrhages associated with epistaxis and constipation. *Brim Med* 9:262.
- 2 Patnaik B, Nagpul PN, Namperumalsamy P, Kalsi R (1998) Eales disease – clinical features, pathophysiology, etiopathogenesis. *Ophthalmol Clin North Am* 11:601–617.
- 3 Saxena S, Kumar D (2004) A new staging system for idiopathic retinal periphlebitis. *Eur J Ophthalmol* 14(3):236–239.
- 4 Madhavan HN, Therese KL, Kavitha D (2002) Further investigations on the association of Mycobacterium tuberculosis with Eales' disease. *Indian J Ophthalmol* 50:35–39.
- 5 Therese KL, Deepa P, Therese J, Bagyalakshmi R, Biswas J, Madhavan HN (2007) Association of mycobacteria with Eales' disease. *Indian J Med Res* 126:56–62.
- 6 Singh R, Toor P, Parchand S, Sharma K, Gupta V, Gupta A (2012) Quantitative polymerase chain reaction for *Mycobacterium tuberculosis* in so-called Eales' disease. *Ocul Immunol Inflamm* 20(3):153–157.
- 7 Elliot AJ (1949) Recurrent intraocular haemorrhages in young adults, Eales' disease; a preliminary report. *Treat Serv Bull* 4(7):35–42.
- 8 Gupta A, Gupta V, Arora S, Dogra MR, Bamberg P (2001) PCR-positive tubercular retinal vasculitis: clinical characteristics and management. *Retina* 21(5):435–444.
- 9 Ishaq M, Karamat S, Niazi MK (2005) HLA typing in patients of Eales disease. *J Coll Physicians Surg Pak* 15(5):288–290.
- 10 Saxena S, Kumar D, Kapoor S, Jain A (2002) C-reactive protein in Eales' disease. *Ann Ophthalmol* 34:179–180.
- 11 Saxena S, Pant AB, Khanna VK, Agarwal AK, Singh K, Kumar D, Singh VK (2009) Interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha: novel targets for immunotherapy in Eales disease. *Ocul Immunol Inflamm* 17:201–206.
- 12 Sen A, Hussain I, Mukhopadhyay D, Paine SK, Mukherjee A, Mondal LK, Chatterjee M, Bhattacharya B (2011) Increased toll-like receptor-2 expression on nonclassical CD16+ monocytes from patients with inflammatory stage of Eales' disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52(9):6940–6948.
- 13 Sen A, Paine SK, Chowdhury IH, Mukherjee A, Choudhuri S, Saha A, Mandal LK, Bhattacharya B (2011) Impact of IL-6 promoter polymorphism and serum IL-6 level on acute inflammation and neovascularization stage of patients with Eales' disease. *Mol Vis* 17:2552–2563.
- 14 Rajesh M, Sulochana KN, Coral K, Punitham R, Biswas J, Babu K, Ramakrishnan S (2004) Determination of carbonyl groups content in plasma proteins as a useful marker to assess the impairment in antioxidant defense in patients with Eales' disease. *Indian J Ophthalmol* 52:139–144.
- 15 Rajesh M, Ramesh A, Ravi PE, Balakrishnamurthy P, Coral K, Punitham R, Sulochana KN, Biswas J, Ramakrishnan S (2003) Accumulation of 8-hydroxydeoxyguanosine and its relationship with antioxidant parameters in patients with Eales' disease: implications for antioxidant therapy. *Curr Eye Res* 27:103–110.
- 16 Rajesh M, Sulochana KN, Punitham R, Biswas J, Lakshmi S, Ramakrishnan S (2003) Involvement of oxidative and nitrosative stress in promoting retinal vasculitis in patients with Eales' disease. *Clin Biochem* 36:377–385.
- 17 Rajesh M, Sulochana KN, Ramakrishnan S, Biswas J, Manoharan PT (2004) Iron chelation abrogates excessive formation of hydroxyl radicals and lipid peroxidation products in monocytes of patients with Eales' disease: direct evidence using electron spin resonance spectroscopy. *Curr Eye Res* 28:399–407.
- 18 Rajesh M, Sulochana KN, Sundaram AL, Krishnakumar S, Biswas J, Ramakrishnan S (2003) Presence of a 88 kDa Eales protein in uveitis, tuberculosis, leprosy and rheumatoid arthritis. *Med Sci Monit* 9(2):95–99.
- 19 Selvi R, Angayarkanni N, Bharathselvi M, Sivaramakrishna R, Anisha T, Jyotirmay B, Vasanthi B (2007) Increase in Fe<sup>3+</sup>/Fe<sup>2+</sup> ratio and iron induced oxidative stress in Eales' disease and presence of Ferrus iron in circulating transferrin. *Curr Eye Res* 32:677–683.
- 20 Sen A, Suman K, Chowdhury H, Mukherjee A, Choudhuri S, Mandal L, Bhattacharya B (2011) Assessment of gelatinase and tumor necrosis factor- $\alpha$  level in the vitreous and serum of patients with Eales' disease. *Retina* 31:1412–1420.
- 21 Ogata N, Tombran-tink J, Nishikawa M, Nishimura T, Mitsuma Y, Sakamoto T, Matsumura M (2009) Pigment epithelium derived factor in the vitreous is low in diabetic retinopathy. *J Ocul Biol Dis Inform* 2:20–28.
- 22 Boehm BO, Lang G, Volpert O, Jehle PM, Kurkhaus A, Rosinger S, Lang GK, Bouck N (2003) Low content of the natural ocular anti-angiogenic agent pigment epithelium-derived factor (PEDF) in aqueous humor predicts progression of diabetic retinopathy. *Diabetologia* 46:394–400.
- 23 Angayarkanni N, Selvi R, Pukhray R, Biswas J, Bhavesh SJ, Tombran-Tink J (2009) Ratio of the vitreous vascular endothelial growth factor and pigment epithelial-derived factor in Eales disease. *J Ocul Biol Dis Inform* 2:20–28.
- 24 Tiwari A, Trivedi AC, Srivastava P, Pant AB, Saxena S (2010) Comparative modeling of retinol-binding protein-3 and retinal S antigen in Eales' disease and prediction of their binding sites using computational methods. *J Ocul Biol Dis Inform* 3(3):88–91.
- 25 Abu El-Asrar AM, Al-Kharashi SA (2002) Full panretinal photocoagulation and early vitrectomy improve prognosis of retinal vasculitis associated with tuberculo-protein hypersensitivity (Eales' disease). *Br J Ophthalmol* 86:1248–1251.
- 26 Agrawal S, Agrawal J, Agrawal TP (2006) Intravitreal triamcinolone acetonide in Eales disease. *Retina* 26(2):227–229.
- 27 Selvi R, Angayarkanni N, Biswas J, Ramakrishnan S (2011) Total antioxidant capacity in Eales' disease, uveitis & cataract. *Indian J Med Res* 134(1):83–90.
- 28 Saxena S, Srivastava P, Khanna VK (2010) Antioxidant supplementation improves platelet membrane fluidity in idiopathic retinal periphlebitis (Eales' disease). *J Ocul Pharmacol Ther* 26(6):623–626.
- 29 Ramakrishnan S, Sulochana KN, Lahshmi S, Selvi R, Angayarkanni N (2006) Biochemistry of homocysteine in health and diseases. *Indian J Biochem Biophys* 43:273–283.
- 30 Ramakrishnan S, Selvi R, Saijyothi AV, Biswas J, Bharathselvi M (2012) Clinical and biochemical benefits of oral administration of antioxidant vitamins E & C in patients with Eales disease. *Biomedicine*, in press.
- 31 Kumar A, Tiwari HK, Singh RP, Verma L, Prasad N (2000) Comparative evaluation of early vs. deferred vitrectomy in Eales' disease. *Acta Ophthalmol Scand* 78:77–78.
- 32 Shukla D, Kanungo S, Prasad NM, Kim R (2008) Surgical outcomes for vitrectomy in Eales' disease. *Eye* 22:900–904.
- 33 Kumar A, Sinha S (2007) Rapid regression of disc and retinal neovascularization in a case of Eales disease after intravitreal bevacizumab. *Can J Ophthalmol* 42(2):335–336.
- 34 Kücükterdönmez C, Akova YA, Yilmaz G (2008) Intravitreal injection of bevacizumab in Eales disease. *Ocul Immunol Inflamm* 16:63–65.
- 35 Chanana B, Azad RV, Patwardhan S (2010) Role of intravitreal bevacizumab in the management of Eales' disease. *Int Ophthalmol* 30:57–61.
- 36 Raju B, Raju NS, Raju AS, Rajamma SP (2009) Spontaneous relief of vitreomacular traction and regression of neovascularisation in Eales disease after intravitreal injection of bevacizumab. *Retin Cases Brief Rep* 3:128–129.
- 37 Patwardhan SD, Azad R, Shah BM, Sharma Y (2011) Role of intravitreal bevacizumab in Eales disease with dense vitreous hemorrhage: a prospective randomized control study. *Retina* 31:866–870.
- 38 Ishaq M, Niazi MK (2002) Usefulness of laser photocoagulation in managing asymptomatic eyes of Eales disease. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 14(4):22–25.
- 39 Asghar A, Niazi JH (2007) Role of vitrectomy in the management of Eales' disease. *Pak J Ophthalmol* 23(1):1–5.
- 40 Ishaq M, Niazi MK (2003) Usefulness of pars plana vitrectomy in managing asymptomatic eyes of Eales' disease. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 15(1):50–53.

## KOMENTARZ



Dr n. med.  
**Joanna Siwiec-Prościńska**  
 Katedra Okulistyki  
 i Klinika Okulistyczna,  
 Uniwersytet Medyczny  
 w Poznaniu

CHOROBA EALESA JEST DOBRYM PRZYKŁADEM, jak dalece przymiotnik idiopatyczny jest jedynie synonimem naszej medycznej (oby krótkoterminowej) niewiedzy i jak z czasem wraz ze zmniejszaniem tej niewiedzy zmienia się nasze podejście terapeutyczne. Z danych przedstawionych w omawianym artykule wynika, że o chorobie Ealesa nie należy myśleć jak o jednostce o niewyjaśnionej etiologii, jako że coraz bardziej zbliżamy się do wyjaśnienia jej patomechanizmu.

W świetle najnowszej wiedzy zaprezentowanej przez autorów artykułu istnieje związek między obecnością prątka gruźlicy, a dokładniej tuberkulinoproteiną, a chorobą Ealesa. I choć u osoby dotkniętej tą chorobą nie muszą występować objawy ogólne gruźlicy, warto wykonać u niej badania diagnostyczne w kierunku gruźlicy. W przypadku dodatniej próby tuberkulinowej, mimo braku objawów ogólnych, należy rozważyć zlecenie leczenia, takiego jak w przebiegu gruźlicy, mając na względzie planowaną długotrwałą steroidoterapię z powodu choroby Eals. Może to być jednak trudne z powodu sposobu prowadzenia i refundacji terapii przeciwprątkowej.

Podawanie kortykosteroidów ogólnie i doszkliskowo w fazie zapalnej oraz laseroterapia stref niedokrwienych w angiografii w fazie proliferacyjnej zaliczają się do sprawdzonych metod terapii w chorobie Eals. W pewnych przypadkach można jednak pokusić się o uzupełnienie leczenia o doszkliskowe podanie inhibitorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF) albo o do-

ustną suplementację przeciwutleniaczami (witaminami E, C i A, beta-karotenem, miedzią, cynkiem, selenem) lub – jeśli stężenie homocysteiny w osoczu jest zwiększone – podawanie kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub>. Zdaniem niektórych autorów wczesne wykonanie witrektomii z powodu krwotoku do ciała szklanego, najczęstszego powikłania tej choroby występującego u ponad 50% dotkniętych nią osób, poprawia odległe rokowanie. Zabieg ten na pewno pozwala wcześniej zobrazować stan naczyń obwodowych, wykonać skuteczną laseroterapię i zapobiec nawrotom choroby. Być może właśnie wskutek jego niewykonania lub zbyt późnego wykonania część przypadków choroby Ealesa pozostaje nierozpoznana. Inne przypadki tego obliterującego zapalenia naczyń widzimy w gabinecie na etapie tak zaawansowanych zmian, jak całkowite odwarstwienia siatkówki lub jaskra neowaskularna. U innych pacjentów choroba może przebiegać subklinicznie, nie powodując takich powikłań, jak krwotok do ciała szklanego.

Pozwolę sobie zasugerować, by doświadczenie wyniesione z lektury artykułu, opisującego przecież w istocie skutki stanu zapalnego naczyń i niedokrwienia siatkówki, wykorzystać w terapii innych jednostek chorobowych powstających w podobnym mechanizmie i być może częściej obserwowanych w naszej codziennej praktyce. Przecież w diagnostyce różnicowej choroby Ealesa, zaliczanej uprzednio do idiopatycznego obliterującego zapalenia naczyń, trzeba uwzględnić całe spektrum chorób prowadzących do wtórnej neowaskularyzacji siatkówki obwodowej. Należy mieć na uwadze zarówno przypadki patologii lokalnej, takie jak rozwarstwienie siatkówki lub długotrwałe odwarstwienie siatkówki, jak i zaburzenia krążenia związane choćby z cukrzycą, niedrożnością naczyń albo choroby zapalne naczyń w przebiegu procesów autoimmunologicznych (lokalnych - zapalenie części pośredniej błony naczyniowej i uogólnionych - toczeń układowy, sarkoidoza, stwardnienie rozsiane).