

Výskyt syndromu suchého oka a rohovkových komplikací u pacientů s revmatoidní artritidou a jeho souvislost s polymorfismem -174 genu pro interleukin 6

Polanská V.¹, Šerý O.², Fojtík Z.³, Hlinomazová Z.¹

¹Oční klinika LF MU a FN, Brno, přednostka prof. MUDr. Eva Vlková, CSc.

²Ústav biochemie, Přírodovědecká fakulta MU, Brno, vedoucí pracoviště doc. Ing. Martin Mandl, CSc.

³II. interní klinika LF MU a FN, Brno, přednostka prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

SOUHRN

Cílem této průřezové studie bylo zhodnotit výskyt syndromu suchého oka a rohovkových komplikací u pacientů s revmatoidní artritidou a posoudit jejich souvislost s polymorfismem 174 genu pro interleukin 6.

Soubor tvořilo 123 pacientů léčených pro revmatoidní artritidu, z toho 20 mužů a 103 žen. Průměrný věk byl 53 let ($\pm 13,6$).

Každý pacient podstoupil komplexní oftalmologické vyšetření se zaměřením na vyšetření množství slz. Přítomnost rohovkových komplikací byla zjištěna z anamnestických údajů a posouzena při vyšetření na šterbinové lampě. U všech pacientů byl provedeno vyšetření polymorfismu -174 IL-6. Ke statistickému zpracování byl použit chí kvadrát (χ^2) pro nominální proměnné.

Syndrom suchého oka (SSO) jsme zaznamenali u 98 pacientů (79,7 %), těžký syndrom suchého oka byl přítomný u 53 pacientů (43,1 %). Rohovkové komplikace se objevily u 9 pacientů (7,3 %). SSO byl přítomný u 32 pacientů s genotypem GG (91,4 %, $n_1 = 35$), u 49 pacientů s genotypem CG (71,0 %, $n_2 = 69$) a u 8 pacientů s genotypem CC (42,1 %, $n_3 = 19$). Při statistickém zpracování jsme potvrdili souvislost mezi výskytem syndromu suchého oka a genotypem GG ($\chi^2 = 8,9$) a souvislost mezi nižším výskytem syndromu suchého oka a přítomností genotypu CC ($\chi^2 = 10,3$). Těžký syndrom suchého oka jsme prokázali u 18 pacientů s genotypem GG (51,4 %, $n_1 = 35$), u 31 pacientů s genotypem CG (44,9 %, $n_2 = 69$) a u 4 pacientů s genotypem CC (21,1 %, $n_3 = 19$). Prokázali jsme statisticky významnou souvislost mezi genotypem CC a méně častým výskytem těžkého syndromu suchého oka ($\chi^2 = 4,45$). Rohovkové komplikace jsme zaznamenali u jednoho pacienta s genotypem GG (2,8 %, $n_1 = 35$), u 5 pacientů s genotypem CG (7,2 %, $n_2 = 69$) a u 3 pacientů s genotypem CC (15,8 %, $n_3 = 19$). Neprokázali jsme statisticky významnou souvislost mezi polymorfismem-174 IL-6 a výskytem rohovkových komplikací.

Polymorfismus-174 IL-6 ovlivňuje výskyt syndromu suchého oka. U pacientů s genotypem GG polymorfismu-174 genu pro IL-6 je častější jeho výskyt. Pacienti s revmatoidní artritidou s genotypem CC polymorfismu-174 IL-6 mají nižší frekvenci výskytu syndromu suchého oka.

Klíčová slova: revmatoidní artritida, syndrom suchého oka, rohovkové komplikace, polymorfismus, interleukin 6

SUMMARY

The Presence of Dry Eye Syndrome and Corneal Complications in Patients with Rheumatoid Arthritis and its Association with -174 Gene Polymorphism for Interleukin 6

The aim of this study was to evaluate the presence of the dry eye syndrome and corneal complications in patients with rheumatoid arthritis and to assess its association with the -174 gene polymorphism for interleukin 6.

The group consisted of 123 patients treated for rheumatoid arthritis (20 men, 103 women); the mean age was 53 years (± 13.6). Every patient had completely ophthalmologic examination and special attention was paid to the amount of tears. The presence of corneal complications was detected in the medical history and evaluated during the slit lamp examination. In all patients the polymorphism-174 IL-6 examinations were performed. For the statistical data processing, the chi square (χ^2) test for nominal variable was used.

The dry eye syndrome (DES) was found in 98 eyes (79.7 %), severe dry eye syndrome was detected in 53 patients (43.1 %). Corneal complications appeared in 9 patients (7.3 %). DES was present in 32 patients with the GG genotype (91.4 %, $n_1 = 35$), in 49 patients with the CG genotype (71.0 %, $n_2 = 69$), and in 8 patients with the CC genotype (42.1 %, $n_3 = 19$). After the statistical evaluation we have found the association between the dry eye syndrome and the GG genotype ($\chi^2 = 8.9$) and the association between less common dry eye syndrome appearance and the presence of the CC genotype ($\chi^2 = 10.3$). Severe dry eye syndrome we proved in 18 patients with GG genotype (51.4 %, $n_1 = 35$), in 31 patients with CG genotype (44.9 %, $n_2 = 69$), and in 4 patients with CC genotype CC (21.1 %, $n_3 = 19$). We proved statistically significant association between CC genotype and less often appearance of the severe dry eye syndrome ($\chi^2 = 4.45$). Corneal complications we noticed in one patient with GG genotype (2.8 %, $n_1 = 35$), in 5 patients with CG genotype (7.2 %, $n_2 = 69$), and in 3 patients with CC genotype (15.8 %, $n_3 = 19$). We did not prove statistically significant association between the 174 IL-6 polymorphism and corneal complications appearance.

The 174 IL-6 polymorphism influences the appearance of the dry eye syndrome. In patients with GG genotype of the -174 gene polymorphism for IL-6 is its appearance more common. Patients with the rheumatoid arthritis and with CC genotype of the -174 gene IL-6 polymorphism have lower frequency of the dry eye syndrome presence.

Key words: rheumatoid arthritis, dry eye syndrome, corneal complications, polymorphism, interleukin 6

Čes. a slov. Oftal., 64, 2008, No. 2, p. 77–80

ÚVOD

Revmatoidní artritida (RA) je chronické progresivní systémové onemocnění, které je charakterizované polyartikulární synovitiidou. Postihuje 1–2 % dospělé populace. Mezi časté mimokloubní komplikace patří postižení očí [7, 9].

Nejčastější oční komplikací u pacientů s RA je keratoconjunctivitis sicca. Je přítomna podle literatury u 20–80 % pacientů. Nedostatek slz úzce souvisí s rohovkovým poškozením u pacientů s revmatoidní artritidou. Syndrom suchého oka je sice jedním z rizikových faktorů vzniku keratitidy, ale při rozvoji rohovkových komplikací hrají především roli imunologické mechanismy [1, 2, 4].

Patogeneze RA je spojena s řadou imunitních mechanismů. Jedním z pochodů, který hraje roli v patogenezí RA, je nerovnoměrná produkce jednotlivých zánětlivých cytokinů. Th2 lymfocyty produkují nedostatečné množství protizánětlivých cytokinů IL-4, IL-13, IL-10 a v nadměrném množství jsou tvořeny prozánětlivé cytokiny, a to především TNF α , IL-1 a IL-6 [3].

Interleukin 6 (IL-6) je cytokin s širokou řadou biologických účinků. Je produkován lymfoidními i non-lymfoidními buňkami. Podílí se na regulaci imunologické rovnováhy, na odpovědi akutní fáze, na diferenciaci a proliferaci cytotoxických T lymfocytů a makrocytů. IL-6 stimuluje syntézu adrenokortikotropního hormonu v podvěsku mozkovém, indukuje syntézu nervových růstových faktorů, reguluje růst a vývoj hematopoetických buněk [5, 6].

IL-6 se nachází ve vyšší koncentraci v séru, vyšší hladiny jsou u pacientů s pokročilejšími formami RA. IL-6 je současně přítomný v synoviální tekutině u nemocných s aktivní revmatoidní artritidou. IL-6 se účastní destrukce kloubů, rozvoje synovity a vzniku systémových projevů [8, 13].

O tom, že interleukin 6 by mohl hrát roli i při rozvoji očních komplikací svědčí fakt, že u pacientů se Sjögrenovým syndromem byly ve spojivkovém epitelu nalezeny zvýšené hladiny IL-6 [11, 16]. Práce, která se zabývala změnami v rohovkovém stromatu v blízkosti rohovkových ulcerací u pacientů s RA, popsala zvýšenou expresi IL-6 genu na keratocytech obklopující rohovkový vřed. Vyšší produkce IL-6 modifikuje produkci matrixových metaloproteináz (MMPs), což vede ke kolagenolytickému efektu [12]. U pacientů s genotypem GG polymorfismu-174 genu pro IL-6 je častější aktivní forma RA a je přítomna vyšší hladina sedimentace erytrocytů [10].

CÍL

Cílem této průřezové studie bylo zhodnotit výskyt syndromu suchého oka a rohovkových komplikací u pacientů s revmatoidní artritidou a posoudit jejich souvislost s polymorfismem 174 genu pro interleukin 6.

SOUBOR A METODIKA

Soubor tvořilo 123 pacientů léčených pro revmatoidní artritidu, z toho 20 mužů a 103 žen. Průměrný věk byl 53 let (\pm 13,6).

Každý pacient podstoupil komplexní oftalmologické vyšetření se zaměřením na vyšetření množství slz - u všech pacientů byl změřen Schirmerův test I, bylo provedeno měření pomocí Break Time-Up testu (BUT), byla posouzena přítomnost slizničních řas a epitelopatie.

Přítomnost rohovkových komplikací byla zjištěna z anamnestických údajů a posouzena při vyšetření na šterbinové lampě.

Za syndrom suchého oka jsme považovali 2. stupeň Schirmerova testu I s jakýmkoli stupněm BUT anebo 1. stupeň Schirmerova testu I a stupeň 3 BUT. Za těžký syndrom suchého oka jsme označili 3. nebo 4. stupeň Schirmerova testu I a 3. stupeň BUT.

Po podepsání informovaného souhlasu bylo každému pacientovi odebráno 5 ml nesrážlivé žilní krve do EDTA. Genomická DNA byla izolována pomocí komerčně dostupného izolačního kitu chemagic DNA Blood 100 Kit (Chemagen, Německo). DNA byla rozpipetována na alikvotní části a skladována při -20 °C.

PCR detekce polymorfismu-174 genu pro IL-6 byla provedena s využitím primerů IK-1 a IK-2, které byly navrženy v Laboratoři neurobiologie a molekulární psychiatrie. Metodika detekce tohoto polymorfismu byla popsána v práci Šerý et al. 15.

Ke statistickému zpracování byl použit chí kvadrát (χ^2) pro nominální proměnné.

VÝSLEDKY

Syndrom suchého oka (SSO) jsme zaznamenali u 98 pacientů (79,7 %, $n = 123$), těžký syndrom suchého oka byl přítomný u 53 pacientů (43,1 %, $n = 123$). Rohovkové komplikace se objevily u 9 pacientů (7,3 %, $n = 123$).

Genotyp GG byl zjištěn celkem u 35 pacientů ($n_1 = 35$). Syndrom suchého oka se vyskytl u 32 z nich (91,4 %, $n_1 = 35$), těžký syndrom suchého oka u 18 pacientů (51,4 %, $n_1 = 35$). Rohovkové komplikace se vyskytly u jednoho pacienta (2,8 %, $n_1 = 35$), (viz tab. 1).

Tab. 1. Pacienti s genotypem GG polymorfismu -174 genu pro IL-6

Pacienti s genotypem GG, $n_1 = 35$		
	Přítomno	Nepřítomno
SSO	32 (91,4 %)	3 (7,6 %)
Těžký SSO	18 (51,4 %)	17 (48,6 %)
Rohovkové komplikace	1 (2,8 %)	34 (97,2 %)

SSO = syndrom suchého oka

Tab. 2. Pacienti s genotypem CG polymorfismu -174 genu IL-6

Pacienti s genotypem CG, $n_2 = 69$		
	Přítomno	Nepřítomno
SSO	49 (71,0 %)	20 (29,0 %)
Těžký SSO	31 (44,9 %)	38 (55,1 %)
Rohovkové komplikace	5 (7,2 %)	64 (92,8 %)

SSO = syndrom suchého oka

Genotyp CG -174 IL-6 byl přítomen u 69 pacientů, $n_2 = 69$. Syndrom suchého oka se objevil u 49 pacientů (71 %, $n_2 = 69$), těžký syndrom suchého oka u 31 pacientů (44,9 %, $n_2 = 69$). Rohovkové komplikace se objevily u 5 z nich (7,2%, $n_2 = 69$), (viz tab. 2).

U 19 pacientů byl zjištěn genotyp CC, $n_3 = 19$. Syndrom suchého oka jsme zaznamenali u 8 z nich (42,1 %, $n_3 = 19$), těžký syndrom suchého oka u 4 (21,1 %, $n_3 = 19$) a rohovkové komplikace u 3 (15,8 %, $n_3 = 19$), (viz tab. 3).

Tab. 3. Pacienti s genotypem CC polymorfismu-174 genu pro IL-6

Pacienti s genotypem CC, n3 = 19		
	Přítomno	Nepřítomno
SSO	8 (42,1 %)	11 (57,9 %)
Těžký SSO	4 (21,1 %)	15 (78,9 %)
Rohovkové komplikace	3 (15,8 %)	16 (84,2 %)

SSO = syndrom suchého oka

Syndrom suchého oka jsme prokázali u téměř 80 % pacientů (98 pacientů, 79,7 % n = 123). Syndrom suchého oka byl přítomný u 32 pacientů s genotypem GG (91,4 %, n₁ = 35), u 49 pacientů s genotypem CG (71,0 %, n₂ = 69) a u 8 pacientů s genotypem CC (42,1 %, n₃ = 19). Při statistickém zpracování jsme potvrdili souvislost mezi výskytem syndromu suchého oka a genotypem GG ($\chi^2 = 8,9$). Také jsme prokázali statisticky významnou souvislost mezi nižším výskytem syndromu suchého oka a přítomností genotypu CC polymorfismu 174 IL-6 ($\chi^2 = 10,3$) (viz tab. 4).

Tab. 4. Výskyt syndromu suchého oka u jednotlivých genotypů polymorfismu -174 genu pro IL-6

Genotyp -174 IL-6	SSO +	SSO -
GG	32 (91,4 %)	3 (7,6 %)
CG	49 (71,0 %)	20 (29,0 %)
CC	8 (42,1 %)	11 (57,9 %)

SSO = syndrom suchého oka

Tab. 5. Výskyt těžkého syndromu suchého oka u jednotlivých genotypů polymorfismu -174 genu pro IL-6

Genotyp -174 IL-6	Těžký SSO +	Těžký SSO -
GG	18 (51,4 %)	17 (48,6 %)
CG	31 (44,9 %)	38 (55,1 %)
CC	4 (21,1 %)	15 (78,9 %)

SSO = syndrom suchého oka

Tab. 6. Výskyt rohovkových komplikací u jednotlivých genotypů polymorfismu -174 genu pro IL-6

Genotyp -174 IL-6	Rohovkové komplikace +	Rohovkové komplikace -
GG	1 (2,8 %)	34 (97,2 %)
CG	5 (7,2 %)	64 (92,8 %)
CC	3 (15,8 %)	16 (84,2 %)

Těžký syndrom suchého oka jsme prokázali u 18 pacientů s genotypem GG (51,4 %, n₁ = 35), u 31 pacientů s genotypem CG (44,9 %, n₂ = 69) a u 4 pacientů s genotypem CC (21,1%, n₃ = 19). Prokázali jsme statisticky významnou souvislost mezi genotypem CC a méně častým výskytem těžkého syndromu suchého oka ($\chi^2 = 4,45$). V případě výskytu těž-

kého syndromu suchého oka jsme neprokázali jeho vyšší výskyt u pacientů s genotypem GG ($\chi^2 = 1,39$) (viz tab. 5).

Rohovkové komplikace jsme zaznamenali u jednoho pacienta s genotypem GG (2,8 %, n₁ = 35), u 5 pacientů s genotypem CG (7,2 %, n₂ = 69) a u 3 pacientů s genotypem CC (15,8 %, n₃ = 19). Neprokázali jsme statisticky významnou souvislost mezi genotypem GG a výskytem rohovkových komplikací ($\chi^2 = 1,4$), ani mezi genotypem CC a nižší frekvencí rohovkových komplikací ($\chi^2 = 2,4$) u pacientů s revmatoidní artritidou, (viz tab. 6).

DISKUSE

Syndrom suchého oka a rohovkové komplikace patří mezi nejčastější oční komplikace u pacientů s revmatoidní artritidou. Incidence syndromu suchého oka roste s délkou trvání revmatoidní artritidy, ale nesouvisí s přítomností revmatoidního faktoru. Není zcela dosud jasné, co je rozhodujícím mechanismem, který vede ke vzniku syndromu suchého oka a k rozvoji rohovkových komplikací. Nevíme, zda jsou to mechanismy podobné těm, které se účastní při poškození kloubů, nebo zda jsou to mechanismy odlišné. Dle práce Turner a kol. je u pacientů se Sjögrenovým syndromem v konjunktiválním epitelu vyšší hladina IL-6. IL-6 hraje důležitou roli při rozvoji revmatoidní artritidy [16]. IL-6 by tedy mohl být jedním z rozhodujících zánětlivých faktorů, který ovlivňuje vznik syndromu suchého oka u pacientů s RA. Role interleukinu 6 a posouzení její důležitosti při vzniku očních komplikací u pacientů s RA má význam i vzhledem k novým terapeutickým možnostem, které se v poslední době v revmatologii objevují – tzv. biologická terapie. Biologická léčba se používá v terapii RA od roku 1998. Biologickou ji nazýváme proto, neboť jde o biologické preparáty bílkovinné povahy, připravené metodami biologického inženýrství. Cílem dosud používaných preparátů je zatím vždy pouze jeden cytokin, někdy proto také mluvíme o anticytokinové terapii. Zatím se jedná o anti TNF α , anti IL-1 a právě anti IL-6. Solubilní IgG TNF alfa receptor se nazývá etanercept [8]. Sankar a kol. publikovali práci, ve které studovali efekt etanerceptu na Sjogrenův syndrom. Jednalo se o 12týdenní studii, ve které bylo pacientům podáváno 25 mg etanerceptu dvakrát týdně subkutánně. Oproti kontrolní skupině, která dostávala placebo, nedošlo ve skupině léčené etanerceptem ke statisticky signifikantnímu zlepšení syndromu suchého oka. Jednalo se ale o práci s velmi malou skupinou pacientů (14 pacientů) [14]. Příčinou terapeutického neúspěchu mohl být i „nehodný“ výběr pacientů z hlediska polymorfismu -174 genu pro IL-6, který nebyl v této práci u pacientů vyšetřen. Je totiž možné, že pacienti s genotypem GG by na tuto terapii reagovali lépe než pacienti s genotypem CC.

Vzhledem k tomu, že biologická terapie se v revmatologii začíná čím dál více používat, je pravděpodobné, že se bude postupně prosazovat i v terapii očních komplikací u pacientů s onemocněním pojiva. Je proto důležité získat, co nejvíce informací o vztahu mezi výskytem zánětlivých faktorů a jednotlivých očních komplikací. Polymorfismus v pozici -174 genu pro IL-6 představuje rizikový faktor při rozvoji očních komplikací a současně by se mohlo jednat o indikátor biologické terapie.

ZÁVĚR

Syndrom suchého oka je častější u pacientů s genotypem GG polymorfismu -174 genu pro IL-6. Genotyp CC naopak pacienty s revmatoidní artritidou před rozvojem syndromu suchého oka chrání.

LITERATURA

1. **Bhadoria, D., P., Bhadoria, P., Sundaram, K.R. et al.:** Ocular manifestation in rheumatoid arthritis. *Journal of the Indian Medical Association*, 87, 1989: 134–135.
2. **Bogliolo, A., Mela, Q., Perpignano, L. et al.:** Ocular involvement in rheumatoid arthritis. *Clinica Terapeutica*, 142, 1993: 41–46.
3. **Cuenca, J., Cuchacovich, M., Pérez, C. et al.:** The -308 polymorphism in the tumour necrosis factor gene promoter region and ex vivo lipopolysaccharide-induced TNF expression and cytotoxic activity in Chilean patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 42, 2003: 308–313.
4. **Harper, S. L., Foster, C. S.:** The ocular manifestations of rheumatoid disease. *International Ophthalmology Clinics.*, 38, 1998: 1–19.
5. **Choy, E. H., Panayi, G. S.:** Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 344, 2001: 907–916.
6. **Choy, E.:** Interleukin 6 receptor as a target for the treatment of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 62, 2003: 68–69.
7. **Klener, P. et al.:** *Vnitřní lékařství*. Galen, 2001: 813–822.
8. **Pavelka, K.:** Biologická léčba revmatoidní artritidy a dalších revmatických onemocnění. *Remedia*, 5, 2005: 53–65.
9. **Pavelka, P., Rovenský, J.:** *Klinická revmatologie*. Galen, 2002: 181–215
10. **Pawlik, A., Czerny, B., Dabrowska-Zamojcin, E. et al.:** The influence of IL-6 polymorphism on efficacy of treatment of rheumatoid arthritis patients with methotrexate and prednisone. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej*, 114, 2005: 843–847.
11. **Pflugfelder, S. C., Jones, D., Ji, Z. et al.:** Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr. Eye Res.*, 19, 1999: 201–211.
12. **Prada, J., Noelle, B., Baatz, H. et al.:** Tumour necrosis factor alpha and interleukin 6 gene expression in keratocytes from patients with rheumatoid corneal ulcerations. *Brit. J. Ophthalmol.*, 87, 2003: 548–550.
13. **Robak, T., Gladalska, A., Stepie, H. et al.:** Serum levels of interleukin-6 type cytokines and soluble interleukin-6 receptor in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators of Inflammation*, 5, 1998: 347–353.
14. **Sankar, V., Brennan, M. T., Kok, M. R. et al.:** Etanercept in Sjögren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis & Rheumatism*. 50, 2004: 2240–2245.
15. **Šerý, O., Hladilová, R., Novotný, M. et al.:** Association between -174 G/C polymorphism of interleukin-6 gene and alcoholism. *Acta Neuropsychiatrica*, 15, 2003: 257–261.
16. **Turner, K., Pflugfelder, S. C., Ji, Z. et al.:** Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion. *Cornea*, 19, 2000: 492–496.

MUDr. Veronika Polanská
 Oční klinika LF MU a FN Brno
 Jihlavská 20
 625 00 Brno
 Telefon:: 532233301
 veronikapolanska@seznam.cz



ABECEDA DIABETU, 3. ROZŠÍŘENÉ VYDÁNÍ

Příručka pro děti a mladé dospělé, kteří chtějí o diabetu vědět víc

Jan Lebl, Štěpánka Průhová, Zdeněk Šumník a kol.

Aktualizovaná praktická příručka soustředící se na léčení diabetu I. typu, které plně spočívá v podávání inzulínu. Seznamuje čtenáře se souvislostí dávek jídla a inzulínu při různých činnostech během dne i ve zvláštních situacích tak, aby byl pacient schopen řídit svou léčbu sám a mohl vést plnohodnotný život jako zdravý člověk.

Vydalo nakladatelství Maxdorf v roce 2007, 184 stran, formát: A5, brož., cena: 245 Kč, ISBN: 978-80-7345-141-7.

Objednávky můžete posílat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i jméno čapsopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.