

lek. Magdalena Maria Bazewicz

**Współczesne metody diagnozowania zapaleń błony
naczyniowej.**

Contemporary methods of diagnosing uveitis.

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o
zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Janusz Skrzypecki

Zakład Fizjologii i Patofizjologii Eksperymentalnej, Wydział Lekarsko-
Stomatologiczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2023

Streszczenie w języku polskim

Wśród przyczyn zapalenia błony naczyniowej znajdują się choroby o różnych etiologiach, które mogą prowadzić do trwałego, ciężkiego upośledzenia wzroku, a nawet do ślepoty. Sukces leczenia zależy od wczesnej diagnozy oraz od wprowadzenia odpowiednio dobranego leczenia. Precyzja diagnozy jest oparta na interpretacji badania podmiotowego, przedmiotowego oraz wyników badań dodatkowych obejmujących multimodalne obrazowanie i liczne testy dagnostyczne.

Zapalenia błony naczyniowej klasycznie dzieli się na nieinfekcyjne, które wymagają leczenia immunosupresyjnego oraz infekcyjne, kiedy ustalenie etiologii jest konieczne dla wdrożenia prawidłowego leczenia przyczynowego. Należy jednocześnie nadmienić, że przyczyny oraz przebieg zapaleń błony naczyniowej są różne u dorosłych i u dzieci. Wśród nieinfekcyjnych zapaleń błony naczyniowej u dorosłych najczęściej występuje zapalenie błony naczyniowej związane z obecnością antygenu HLA-B27 (23% w Holandii), podczas gdy u dzieci najczęściej występuje zapalenie błony naczyniowej związane z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (JIA)(20% w Holandii). Pomimo znaczącego rozwoju metod diagnostycznych etiologia zapalenia błony naczyniowej pozostaje nieznana w 30-60% przypadków.

Celem niniejszej rozprawy jest poprawa naszego zrozumienia metod diagnostycznych stosowanych w zapaleniach błony naczyniowej, a także próba analizy mechanizmów prowadzących do rozwoju nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej. Zrozumienie molekularnych szlaków rozwoju zapalenia błony naczyniowej może przyczynić się do opracowania jeszcze dokładniejszych metod diagnostycznych.

Badanie eksperymentalne koncentruje się na mechanizmach autoimmunologicznego zapalenia błony naczyniowej. Badanie przeprowadzono in vitro na komórkach nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE). Badanie wykazuje, że w komórkach RPE z nadmierną ekspresją supresora sygnalizacji cytokin 1 (Suppressor Of Cytokine Signaling 1 - SOCS1) może dojść do hamowania szlaków przekazywania sygnału opartych na IFN γ . Nadmierna ekspresja SOCS1 w komórkach RPE hamuje indukowane przez IFN γ zmniejszenie wydzielania IL-8 i zapobiega indukowanemu przez IFN γ zwiększeniu ekspresji MHC II i ICAM1/CD54. Ponadto, nadmierna ekspresja SOCS1 nie wpływa na degradację I κ B α indukowaną przez TNF α ani nie blokuje wydzielania IL-8 indukowanego przez TNF α lub IL-17. Zamiast tego, wydzielanie IL-8 indukowane przez IL-17 jest zwiększone przez nadmierną ekspresję SOCS1. Wyniki powyższego badania eksperymentalnego wyjaśniają niektóre mechanizmy molekularne w autoimmunologicznym zapaleniu błony naczyniowej, które mogłyby potencjalnie służyć jako nowe cele dla diagnozowania lub leczenia niezakaźnych zapaleń błony naczyniowej.

Dwa kolejne badania koncentrują się na diagnostyce zapalenia błony naczyniowej w warunkach klinicznych. Są to badania retrospektywne, które obejmują pacjentów z rzadkimi typami zapaleń błony naczyniowej. Pierwsze z nich ocenia przydatność FDG PET/CT w diagnostyce pediatrycznego idiopatycznego zapalenia błony naczyniowej, pokazując, że FDG PET/CT dostarczyło kluczowych informacji do ostatecznej diagnozy u 33% dzieci z obustronnym zapaleniem błony naczyniowej. Drugie badanie kliniczne opisuje natomiast wyniki analiz płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) oraz początkowe objawy oczne u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej w przebiegu kiły ocznej. Badanie to pokazuje, że jedynie 57% pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej w przebiegu kiły spełniało kliniczne kryteria rozpoznania kiły ośrodkowego układu nerwowego wg CDC (Centers for Disease

Control and Prevention). Jednakże, aż 71% pacjentów miało zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym charakterystyczne dla neuroinfekcji. Wyniki tego badania stanowią uzasadnienie dla leczenia kiłowego zapalenia błony naczyniowej według schematów opracowanych dla kiły ośrodkowego układu nerwowego.

Ostatnia publikacja dotyczy klinicznych zagadnień diagnostycznych istotnych dla lekarzy okulistów specjalizujących się w leczeniu zapalenia błony naczyniowej. Artykuł podkreśla różnice w przebiegu sarkoidozy ocznej u dorosłych, dzieci powyżej piątego roku życia oraz u pacjentów z Blau Syndrome/Early Onset Sarcoidosis (BS/EOS), u których objawy oczne rozpoczynają się najczęściej przed 5 rokiem życia. Praca przeglądowa opisuje nie tylko istniejące metody diagnostyczne, ale przedstawia także potencjalne przyszłe możliwości w diagnozowaniu sarkoidozy ocznej. Analizie poddane jest zastosowanie różnych metod diagnostycznych, w tym: badania rentgenowskiego, tomografii klatki piersiowej, FDG PET-CT, scyntygrafii z galem-67, badania popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych, testów genetycznych w poszukiwaniu mutacji NOD2 oraz licznych markerów osoczowych w tym: ACE, lizozymu oraz IL2R.

Podsumowując, niniejsza rozprawa porusza współczesne wyzwania diagnostyczne w zakresie zakaźnych i niezakaźnych zapaleń błony naczyniowej, a także ukazuje mechanizmy związane z autoimmunologicznym zapaleniem błony naczyniowej, które mogłyby potencjalnie służyć jako nowe cele w diagnostyce lub leczeniu. Badania kliniczne skupiają się na współczesnych metodach diagnostycznych: FDG PET/CT w diagnostyce pediatrycznego idiopatycznego zapalenia błony naczyniowej oraz badania płynu mózgowo-rdzeniowego u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej w przebiegu kiły ocznej. Ponadto, praca przeglądowa przedstawia dynamicznie rozwijające się metody diagnostyczne w sarkoidozie ocznej.