

Il ruolo del reumatologo

Paola Caramaschi

Medicina Interna B – Reumatologia
Azienda Ospedaliera Univerisitaria Integrata
Verona

Occhio e malattie reumatiche

- **Invio al reumatologo** per manifestazioni oculari (uveite e occhio secco)
- **Coinvolgimento oculare frequente** nell'artrite reumatoide, nell'artrite idiopatica giovanile, nelle connettiviti, nelle spondiloartriti e nelle vasculiti come pure nelle malattie ereditarie del tessuto connettivo
- L'impegno oculare può rappresentare il **sintomo d'esordio**, la **manifestazione principale** come pure un **segno di attività** della malattia reumatica

Corticosteroidi	Cataratta sub-capsulare posteriore, glaucoma
Methotrexate	Cheratopatia puntata
Clorochina & Idrossiclorochina	Maculopatia Cheratopatia
Sali d'oro	Depositi a livello della cornea e del cristallino
Penicillamina	Neuropatia ottica

Sildenafil

Tossicità oculare da antimalarici

- Maggiore per la cloroquina che per l'idrossicloroquina
- **Cheratopatia**, dovuta al legame reversibile di depositi di antimalarici alle nucleoproteine intracellulari dello stroma corneale
- **Alterazioni del corpo ciliare** con disturbi di accomodazione

Retinopatia

Correlata alla dose giornaliera o al dosaggio cumulativo?

L'incidenza è bassa nei pazienti trattati con idrossiclorochina (~ 1%); durante i primi 5 anni di terapia, a dosaggi inferiori a 6.5 mg/Kg/die, in presenza di normale funzione epatica e renale l'incidenza è < 1/1000

Con la sospensione del farmaco di regola non si ha progressione in presenza di minimi scotomi paracentrali asintomatici con visione normale dei colori;
progressione nei 2/3 dei casi dei soggetti sintomatici



European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies

M Mosca, C Tani, M Aringer, et al.

Ann Rheum Dis 2010 69: 1269-1274 originally published online November 5, 2009

doi: 10.1136/ard.2009.117200

In assenza di fattori di rischio (età < 60 anni, dosaggio < 6.5 mg/Kg/die, assenza di insufficienza epatica e renale, assenza di obesità, assenza di malattie retiniche):

- valutazione oculistica iniziale
- nessun controllo nei primi 5 anni di terapia
- quindi valutazione a cadenza annuale

Retinopatia

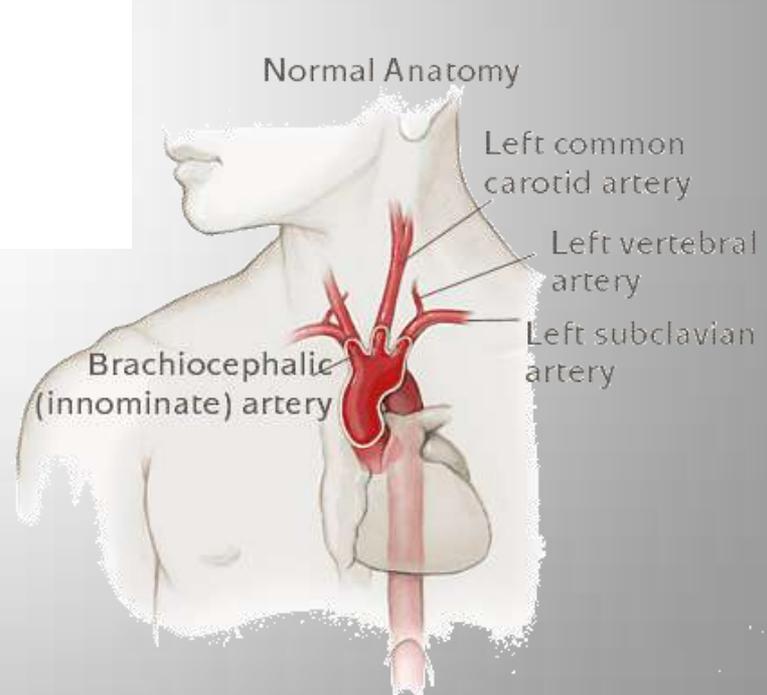
Correlata alla dose giornaliera o al dosaggio cumulativo?

L'incidenza è bassa nei pazienti trattati con HCQ (~ 1%); durante i primi 5 anni di terapia, a dosaggi inferiori a 6.5 mg/Kg, in presenza di normale funzione epatica e renale l'incidenza è < 1/1000

Con la sospensione del farmaco di regola non si ha progressione in presenza di minimi scotomi paracentrali asintomatici con visione normale dei colori; progressione nei 2/3 dei casi dei soggetti sintomatici

Occhio secco	S. di Sjogren, artrite reumatoide, LES, sclerodermia
Uveite	
uveite anteriore acuta	Spondiloartriti, malattia di Behcet, IBD
uveite anteriore cronica	IBD, policondrite
panuveite	Malattia di Behcet
Sclerite	Artrite reumatoide, granulomatosi di Wegener, IBD, policondrite
Cheratite	
non necrotizzante	S. di Sjogren, artrite reumatoide
necrotizzante	Artrite reumatoide, vasculiti
Vasculopatia retinica	
microvasculopatia	LES
malattia vaso-occlusiva	LES, s. da ac. antifosfolipidi, m. di Behcet
Neuropatia ottica ischemica	Arterite a cellule giganti

Artrite reumatoide	Occhio secco, sclerite, ulcere corneali
Artrite cronica giovanile	Uveite anteriore acuta, uveite anteriore cronica
Spondilite anchilosante	Uveite anteriore acuta
Artrite reattiva	Congiuntivite, uveite anteriore acuta
Malattie infiammatorie croniche intestinali	Uveite anteriore acuta, sclerite
Malattia di Behcet	Uveite, vasculite retinica
Sindrome di Sjogren	Occhio secco
Lupus eritematoso sistemico	Occhio secco, vasculite retinica, trombosi arteriose e venose, lupus discoide palpebrale
Sclerodermia	Sclerodermia palpebrale, telangectasie congiuntivali, occhio secco
Granulomatosi di Wegener	Sclerite, cheratite periferica, pseudotumor orbitale, vasculite retinica
Arterite di Takayasu	Anastomosi retiniche artero-venose, microaneurismi retinici, ischemia retinica periferica, neovascolarizzazione retinica
...	



Uveitis

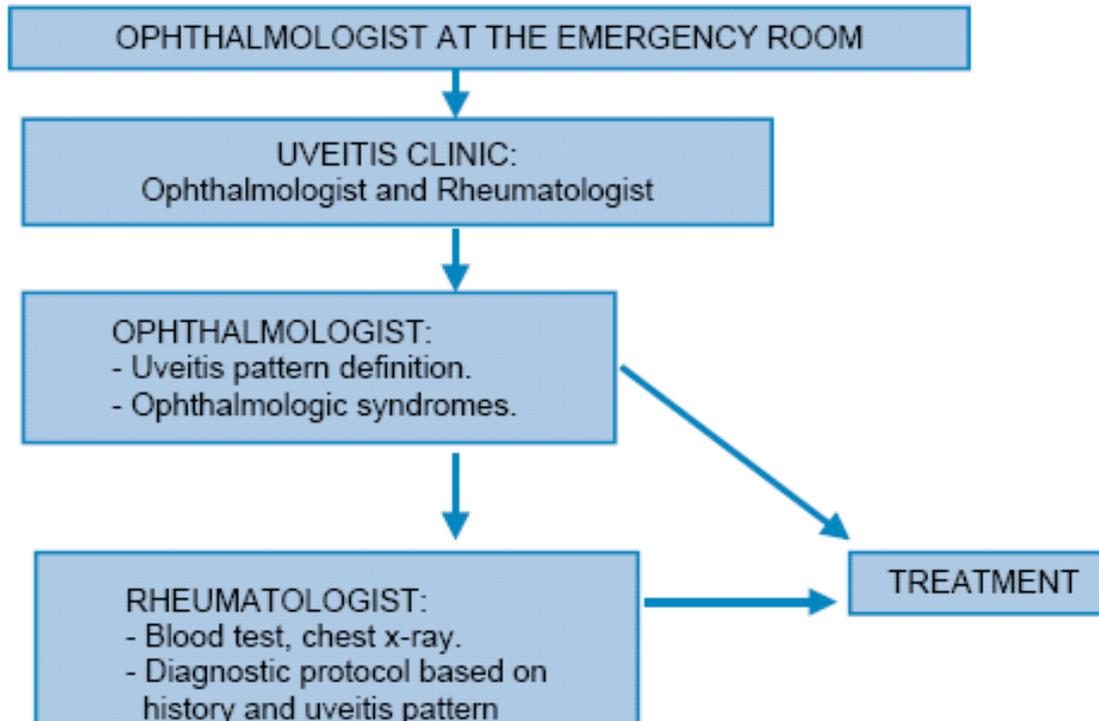
Santiago Muñoz-Fernández* MD, PhD

Professor of Medicine

Emilio Martín-Mola MD, PhD

Professor of Medicine

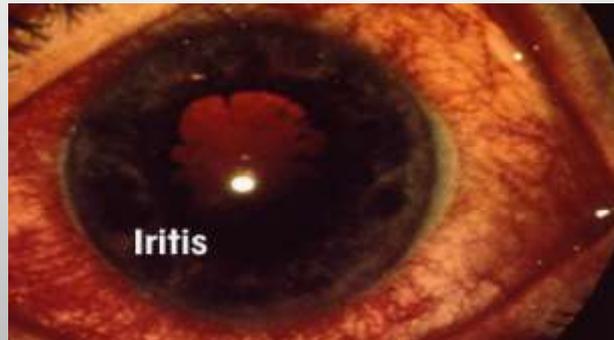
Rheumatology Unit, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain



Spondiloartriti sieronegative

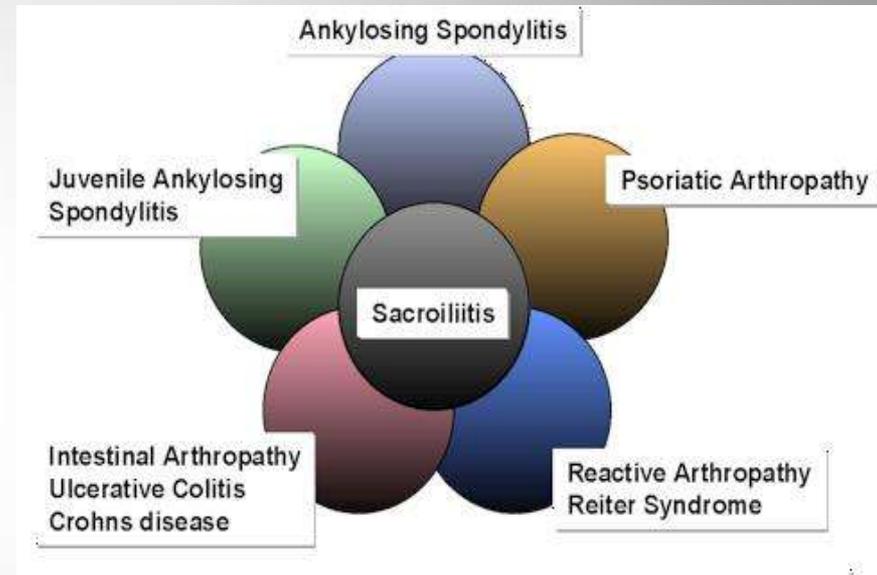
Affezioni a carattere infiammatorio che coinvolgono

- le articolazioni assiali (colonna vertebrale, sacroiliache) e periferiche
 - le entesi
- e che spesso si accompagnano a
- manifestazioni extra-articolari



Spondiloartriti sieronegative

- Spondilite anchilosante
- Artriti reattive
- Artropatia psoriasica
- Artriti enteropatiche
- Spondiloartriti indifferenziate
- Spondiloartriti ad esordio giovanile



Spondiloartriti sieronegative

Sono affezioni accomunate da:

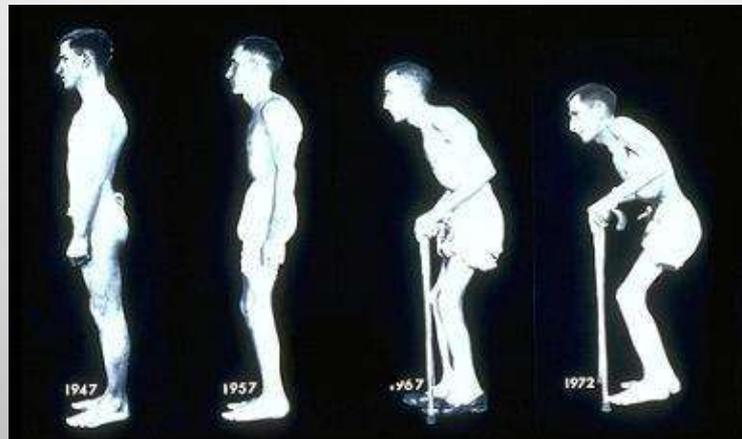
- caratteristiche cliniche
- aspetti immunogenetici
- dati epidemiologici
- alterazioni radiologiche

Frequenza di uveite nelle spondiloartriti e nelle IBD

Spondilite anchilosante	20-40%
Artriti reattive	12-37%
Artropatia psoriasica	7-16%
Malattie infiammatorie croniche dell'intestino	2-9%

Probabilità che il malato sia affetto da spondilite anchilosante in presenza di

Uveite di qualsiasi tipo	15%
Uveite anteriore acuta	30-50%
Uveite anteriore acuta in associazione a positività per HLA B27	84-90%



Diagnosi differenziale del dolore nelle fasi iniziali della spondilite anchilosante rispetto al dolore lombare di natura meccanica



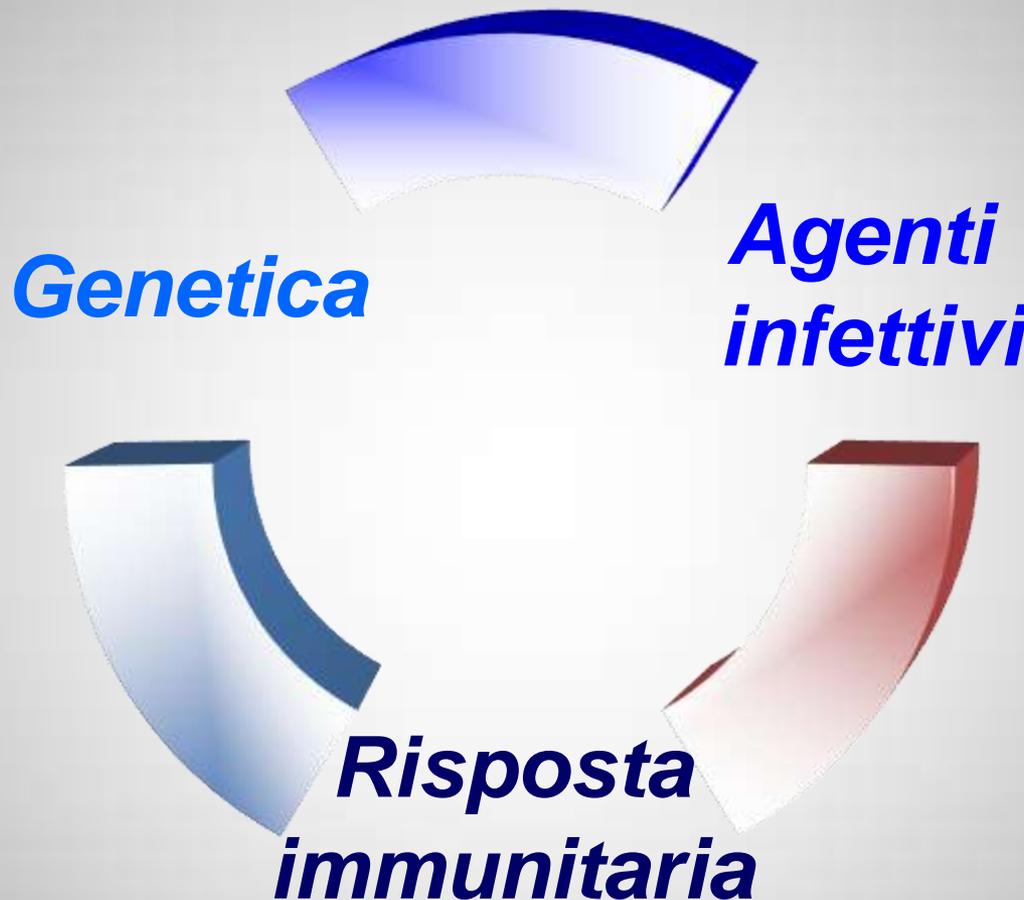
Spondilite anchilosante

- Esordisce in modo insidioso, prima dei 40 anni
- E' persistente, presente anche durante le ore notturne
- Si accompagna a rigidità mattutina
- Provoca limitazione funzionale su tre piani
- Migliora con l'esercizio fisico

Dolore lombare di tipo meccanico

- Insorge in modo acuto, spesso dopo un trauma o uno sforzo
- Migliora con il riposo e durante la notte
- Riduce la mobilità su un solo piano
- Dura meno di 3 mesi





Genetica

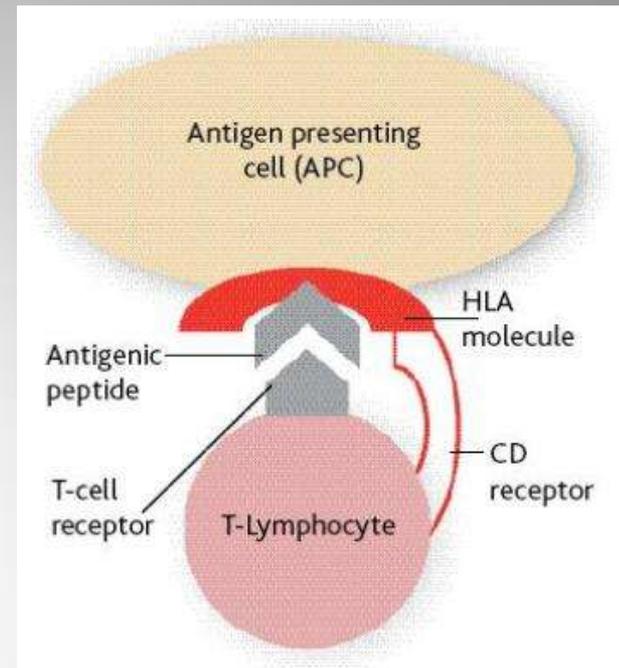
***Agenti
infettivi***

***Risposta
immunitaria***

Spondiloartriti e HLA B27

Ipotesi patogenetiche

- Presentazione di “peptidi artritogeni” ai linfociti T CD8+
- Incapacità di eliminare batteri intracellulari a livello articolare e intestinale
- Influenza del “misfolding” dell’HLA B27 sulle funzioni cellulari

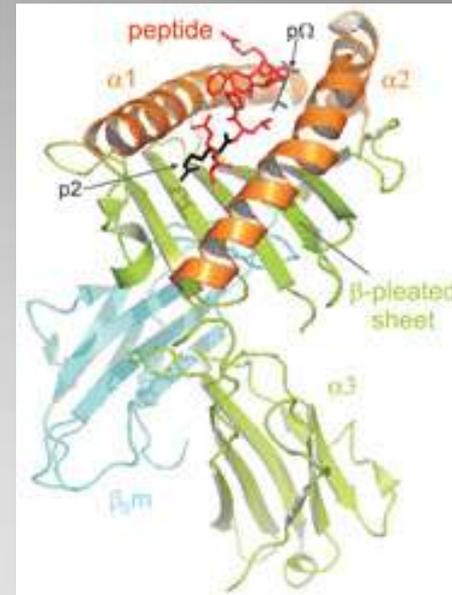


Uveite anteriore nelle spondiloartriti

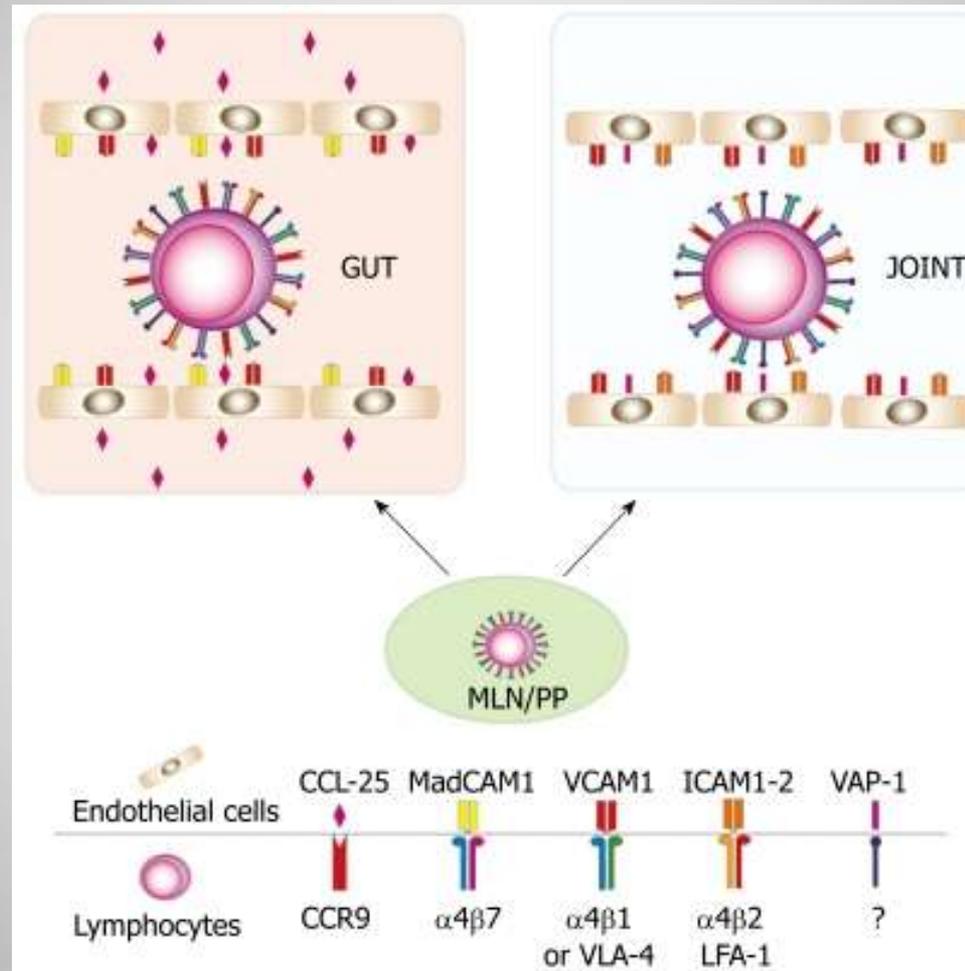
	HLA B27	Esordio	Coinvolgimento
Spondilite anchilosante, artrite reattiva	90%	Acuto	Monolaterale, possibile ricorrenza nell'occhio controlaterale
Artropatia psoriasica	45%	Insidioso	Bilaterale

Genetica – HLA B27

- Modelli di topi transgenici per HLA B27 sviluppano una malattia infiammatoria caratterizzata da
- interessamento gastrointestinale
- impegno articolare assiale e periferico
- coinvolgimento cutaneo, dell'apparato genitale e delle unghie
- ma raramente **uveite**



Common immunologic mechanisms in inflammatory bowel disease and spondylarthropathies



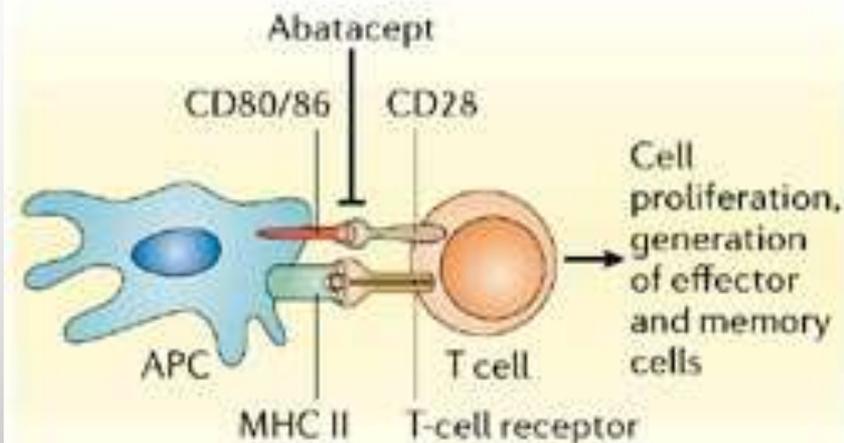
“Shared antigens”

- **Antigene presente in differenti organi e strutture, che diviene il bersaglio di una risposta autoimmune**

Uveite sperimentale indotta da melanina nel ratto

Infiltrazione di leucociti a livello dei piccoli vasi e dei tessuti circostanti

- **Interazione leucociti/endotelio**, dipendente dalla espressione di molecole di adesione
- **Segnale di costimolazione** dei linfociti T CD28/CD86
- Attivazione dei **macrofagi**
- Produzione di **TNFalfa**
- Produzione di **chemochine**



TNFalfa, molecola chiave

- Stimola il rilascio di molecole pro-flogogene quali IL-1 β , IL-6, IL-8, GM-CSF
- Aumenta l'espressione di molecole di adesione all'endotelio quali ICAM-1, VCAM-1, E-selectina
- Incrementa la produzione di chemochine
- Coordina la migrazione leucocitaria negli organi-bersaglio



Anticorpo monoclonale chimerico

3-5 mg/kg al tempo 0, 2 e 6 settimane e quindi ogni 6-8 settimane i.v.



Recettore solubile p75 coniugato con il frammento Fc di una IgG1 umana

25 mg 2 volte la settimana oppure 50 mg/settimana s.c.



Anticorpo monoclonale interamente umano

40 mg ogni 2 settimane s.c.



Anticorpo monoclonale pegilato, privo del frammento Fc

400 mg ogni 2 settimane per 3 volte; quindi 200 mg ogni 2 settimane s.c.

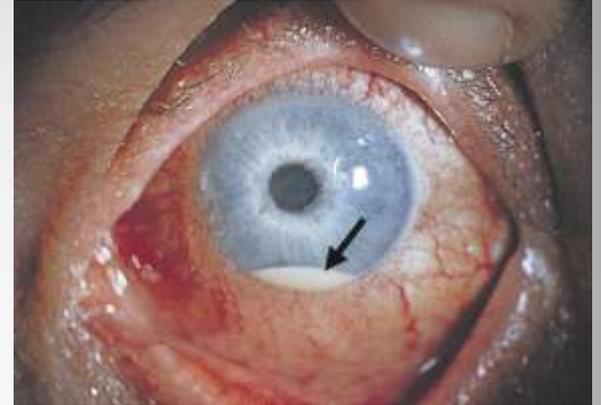
Uveite anteriore e inibitori selettivi del TNF



- Ruolo patogenetico del TNF?
Dati contrastanti nelle forme sperimentali
Aumento del TNF nell'umore acqueo
- Azione preventiva nella spondilite anchilosante
- Utilizzo nel trattamento di forme refrattarie nell'ambito delle spondiloartriti
- Utilizzo anche in caso di grave interessamento oculare nel morbo di Behcet

Uveite nel morbo di Behcet

- Prednisone 1 mg/Kg/die +
- Azatioprine 2.5 mg/die e/o
- Ciclosporina 5 mg/Kg/die



Forme refrattarie

- Infliximab 5 mg/Kg - sett 0, 4, 8, 16 e 24 oppure 0,2,6 e quindi ogni 8)
- IFN-2alfa



Contents lists available at ScienceDirect

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev



Autoimmune diseases induced by biological agents A double-edged sword?

- Psoriasi
- Vasculiti
- Sarcoidosi
- Lupus eritematoso sistemico
- **UVEITI**

Uveiti indotte da inibitori selettivi del TNF

- Comparsa della complicanza in soggetti con **artrite reumatoide**, malattia raramente associata ad uveite
- Maggiore incidenza fra i pazienti trattati con **etanercept**, rispetto agli ac. monoclonali
- Guarigione dell'uveite alla sospensione del farmaco, ma in alcuni casi trattati con etanercept (e solo con questo preparato) **ricidiva dopo rechallenge**
- Meccanismo patogenetico sotteso: **TNF β ? Apoptosi?**

Do Tumor Necrosis Factor Inhibitors Cause Uveitis?

A Registry-Based Study

ARTHRITIS & RHEUMATISM

Vol. 56, No. 10, October 2007, pp 3248–3252

DOI 10.1002/art.22918

© 2007, American College of Rheumatology

Lyndell L. Lim,¹ Frederick W. Fraunfelder,² and James T. Rosenbaum²

I step: uveiti in corso di terapia con anti-TNF

	etanercept	infliximab	adalimumab
n. casi	43	14	2
Pz. esposti	> 400.000	> 700.000	> 160.000

Il step: esclusione delle malattie associate ad uveite

(spondilite anchilosante, artrite cronica giovanile, artropatia psoriasica, m. di Crohn)

	etanercept	infliximab	adalimumab
n. casi	20	4	2
Esposizione media (mesi)	12.5	13.7	-

Tuberculous uveitis after treatment with etanercept

Alex Fonollosa • Antonio Segura • Joan Giralt •
Jose Garcia-Arumi



Orbital myositis in a rheumatoid arthritis patient during etanercept treatment

P. CARAMASCHI[§]
D. BIASI

A. CARLETTO
L.M. BAMBARA[§]

© *Clinical and Experimental Rheumatology* 2003; 21: 136-7.



La **sulfasalazina** riduce la
frequenza e la gravità dell'**uveite**
anteriore acuta ricorrente
nell'ambito delle **spondiloartriti**

- Dougados M et al. Revue du Rhumatisme 1993
- Benitez-del-Castillo JM et al. Eye 2000
- Munoz-Fernandez S et al. J Rheumatol 2003

Sclerite

- **Malattie autoimmuni**

AR, IBD, LES, SpA,
policondrite, sarcoidosi,
vasculiti (WG, PAN,
crioglobulinemia, arterite
di Takayasu, s. di Cogan,
ecc)

- **Infezioni**

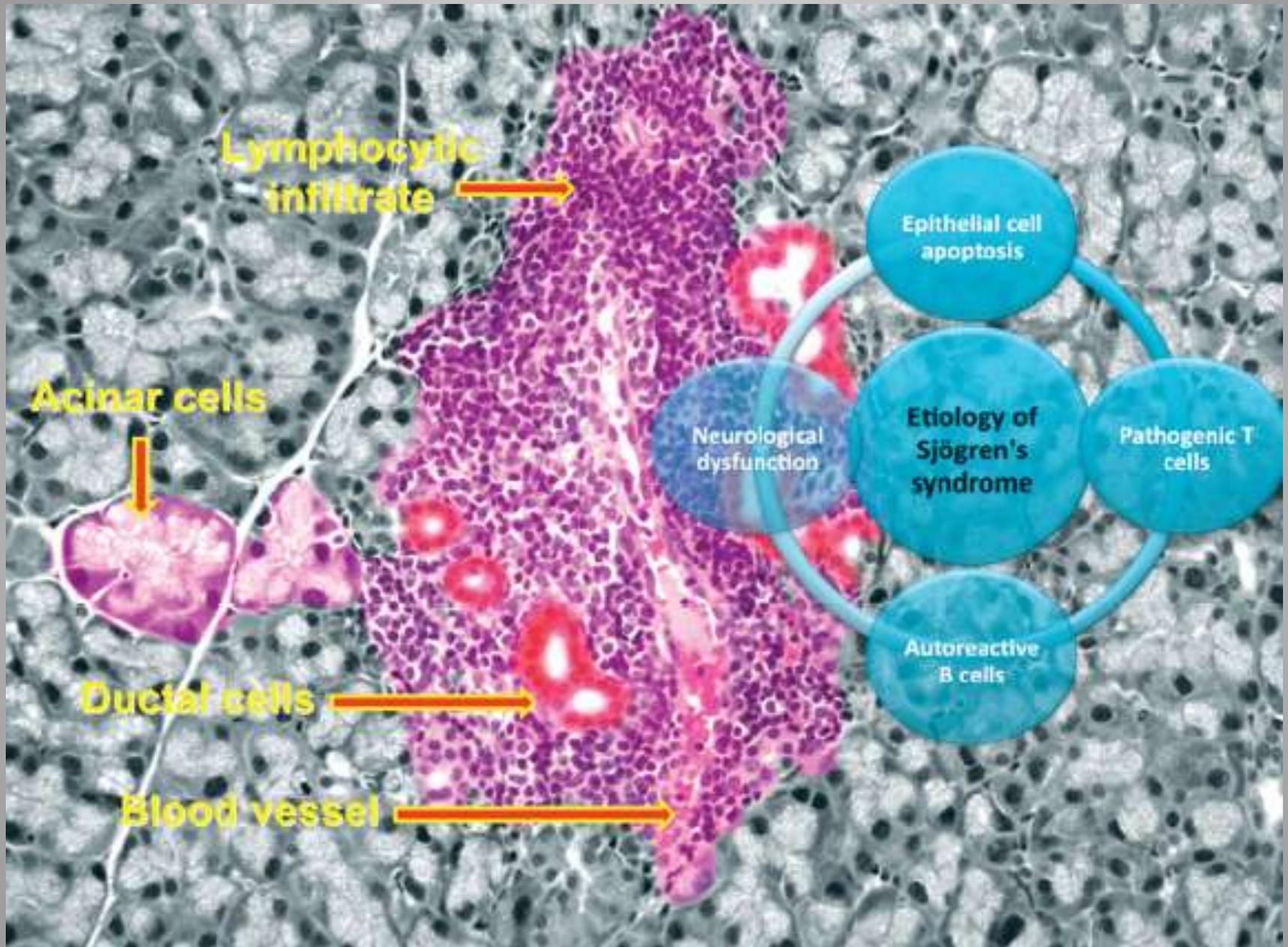
Virali (HZV, HSV, HCV),
batteriche, da
micobatteri, da
spirochete, fungine,
parassitarie

- **Altra eziologia**

Post-chirurgica, da
traumi, da farmaci

Indici di flogosi,
di funzione epatica e renale,
esame urine, emocromo,
ANCA, ANA, FR, anti-CCP,
radiografia del torace,
radiografia delle sacroiliache,
HLAB27

Modificata da Galor A et al,
Rheum Dis Clin North Am 2007



Agente eziologico (virus?)

Predisposizione genetica

Fattori neuro-ormonali

**Cellula
T**

**Apoptosi cellule epiteliali
con esposizione di autoantigeni**

**Cellula
B**

**Disfunzione
con produzione di
citochine e chemochine**

**Iperreattività
con produzione
di autoanticorpi**

**Alterata
apoptosi**

**Immuno-
complessi**

Infiltrato cellulare

Vasculite

Danno epiteliale ghiandolare

Manifestazioni extraghiandolari

Modificata da Gerli R

Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group

C Vitali, S Bombardieri, R Jonsson, H M Moutsopoulos, E L Alexander, S E Carsons, T E Daniels, P C Fox, R I Fox, S S Kassin, S R Pillemer, N Talal, M H Weisman, and the European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome

Ann Rheum Dis 2002;**61**:554-558

I. Ocular symptoms: a positive response to at least one of the following questions:

1. Have you had daily, persistent, troublesome dry eyes for more than 3 months?
2. Do you have a recurrent sensation of sand or gravel in the eyes?
3. Do you use tear substitutes more than 3 times a day?

II. Oral symptoms: a positive response to at least one of the following questions:

1. Have you had a daily feeling of dry mouth for more than 3 months?
2. Have you had recurrently or persistently swollen salivary glands as an adult?
3. Do you frequently drink liquids to aid in swallowing dry food?

III. Ocular signs—that is, objective evidence of ocular involvement defined as a positive result for at least one of the following two tests:

1. Schirmer's I test, performed without anaesthesia (≤ 5 mm in 5 minutes)
2. Rose bengal score or other ocular dye score (≥ 4 according to van Bijsterveld's scoring system)

IV. Histopathology: In minor salivary glands (obtained through normal-appearing mucosa) focal lymphocytic sialoadenitis, evaluated by an expert histopathologist, with a focus score ≥ 1 , defined as a number of lymphocytic foci (which are adjacent to normal-appearing mucous acini and contain more than 50 lymphocytes) per 4 mm² of glandular tissue¹⁸

V. Salivary gland involvement: objective evidence of salivary gland involvement defined by a positive result for at least one of the following diagnostic tests:

1. Unstimulated whole salivary flow (≤ 1.5 ml in 15 minutes)
2. Parotid sialography showing the presence of diffuse sialectasias (punctate, cavitory or destructive pattern), without evidence of obstruction in the major ducts¹⁹
3. Salivary scintigraphy showing decreased uptake, reduced concentration and/or delayed excretion of tracer²⁰

For secondary SS

In patients with a potentially associated disease (for instance, another well defined connective tissue disease), the presence of item I or item II plus any 2 from among items III, IV, and V may be considered as indicative of secondary SS

Exclusion criteria:

Post head and neck radiation treatment

Hepatitis C infection

Acquired immunodeficiency disease (AIDS)

Pre-existing lymphoma

Sarcoidosis

Graft versus host disease

Use of anticholinergic drugs (since a time shorter than 4-fold the half life of the drug)

1. Sintomi oculari da inadeguata produzione lacrimale
2. Sintomi orali da ridotta produzione di saliva
3. Segni oculari di danno corneale dovuti ad inadeguata lacrimazione
4. Istologia delle ghiandole salivari con dimostrazione di foci linfocitari
5. Test indicativi di alterata funzione delle ghiandole salivari
6. Presenza di autoanticorpi (anti-SSA e/o SSB)

Criteri di esclusione

- Pregressa terapia radiante a livello della testa o del collo
- Infezione da HCV
- AIDS
- Pre-esistente linfoma
- Sarcoidosi
- Graft versus host disease
- Uso di farmaci anticolinergici

- **Esami di laboratorio di routine** (VES, PCR, esame emocromocitometrico, indici di funzione epatica e renale, esame urine)
- **Test di laboratorio in ambito immunologico** (ANA, FR, ac. anti-ENA, ac. anti-DNA, C3 e C4, crioglobuline, profilo proteico, dosaggio immunoglobuline)
- Eventuale ricerca di HCV e HIV
- **Test di Schirmer**
- **Test al Rosa Bengala**
- Ecografia o RMN delle ghiandole salivari maggiori
- Radiografia del torace
- **Biopsia delle ghiandole salivari minori**

**pratica
clinica**

Occhio secco

- Farmaci
- Sarcoidosi
- Amiloidosi
- Infezione da HCV
- Infezione da HIV
- Linfomi
- Graft versus host disease
- Ipovitaminosi A
- Malattia di Mikulicz



	Malattia di Mikulicz	Malattia di Sjogren
Tumefazione ghiandolare	Persistente	Ricorrente
Cheratocongiuntivite secca	Assente o modesta	Da modesta a grave
Secrezione salivare	Assente o modesta	Da modesta a grave
Anticorpi antinucleo	Usualmente negativi	Usualmente positivi
Anticorpi anti-SS-A/SS-B	Negativi	Positivi (70/30%)
Rapporto IgG4/IgG totali	Alto (30%)	Normale (4%)
Biopsia ghiandolare	Infiltrazione di plasmacellule IgG4 positive	Assenza di plasmacellule IgG4 positive
Risposta al corticosteroide	Buona	Incerta

1. Sintomi oculari da inadeguata produzione lacrimale

1. Ha secchezza oculare giornaliera, persistente, fastidiosa da almeno 3 mesi?
 2. Ha una sensazione ricorrente di sabbia negli occhi?
 3. Usa sostituti lacrimali più di 3 volte al giorno?

4. Istologia delle ghiandole salivari con dimostrazione di foci linfocitari

5. Test indicativi di alterata funzione delle ghiandole salivari

6. Presenza di autoanticorpi (anti-SSA e/o SSB)

1. Sintomi oculari da inadeguata produzione lacrimale
2. Sintomi orali da ridotta produzione di saliva
3. Segni oculari di danno corneale dovuti ad inadeguata lacrimazione

1. **Positività del test di Schirmer, eseguito senza anestesia (≤ 5 mm in 5 minuti)**
 2. **Positività del test al Rosa Bengala o test analoghi**

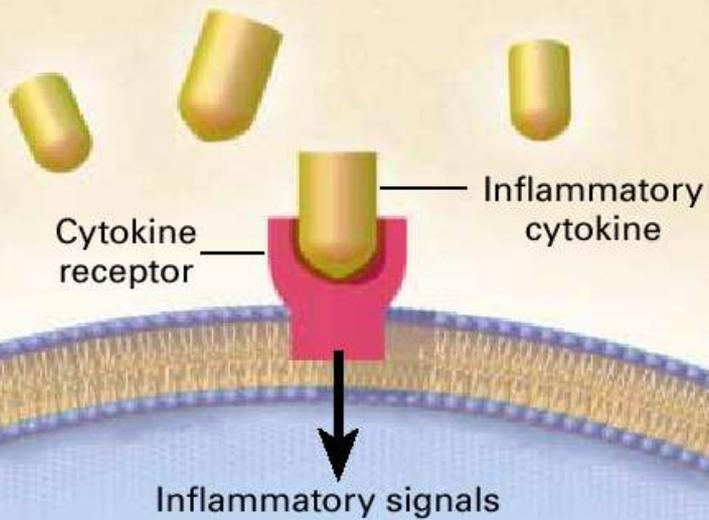
ghiandole salivari

6. Presenza di autoanticorpi (anti-SSA e/o SSB)

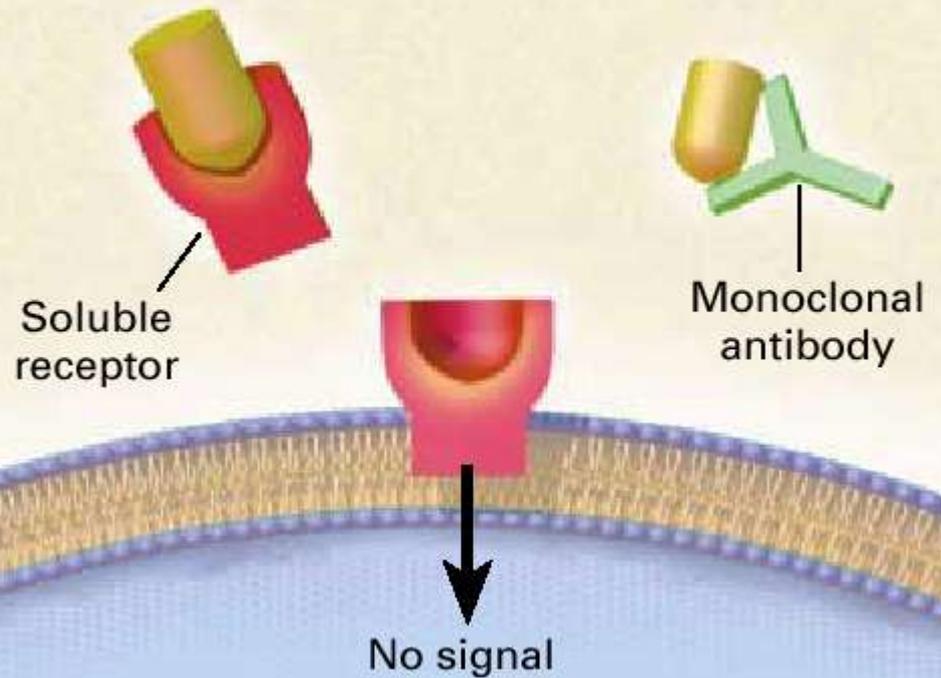
1. Sintomi oculari da inadeguata produzione lacrimale
2. Sintomi orali da ridotta produzione di saliva
3. Segni oculari di danno corneale dovuti ad inadeguata lacrimazione
4. Istologia delle ghiandole salivari con dimostrazione di foci linfocitari
5. Test indicativi di alterata funzione delle ghiandole salivari
6. Presenza di autoanticorpi (anti-SSA e/o SSB)

Cytokine-Receptor Interaction

Normal interaction



Neutralization of cytokines



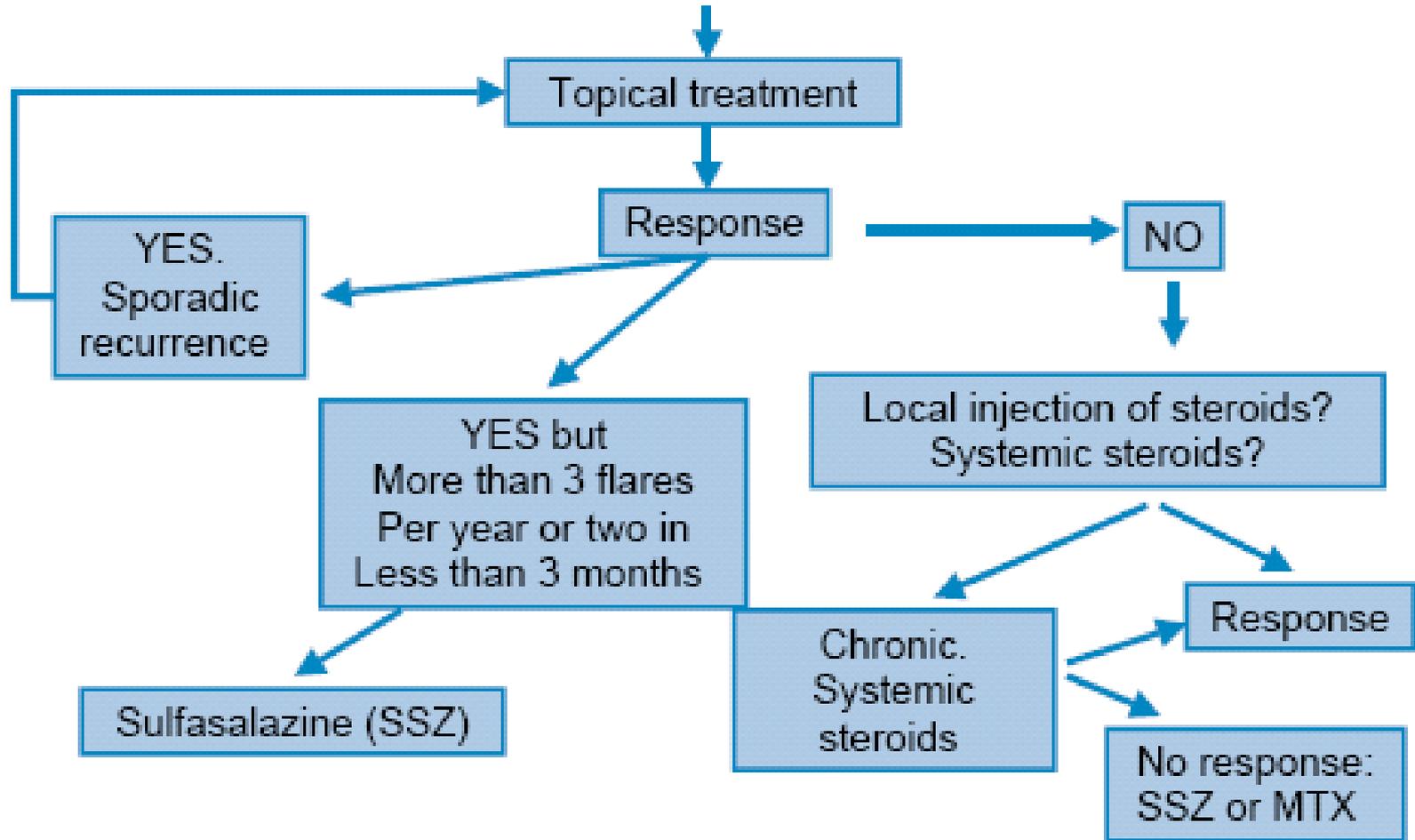
“Shared antigens”

bersaglio di una risposta autoimmune o
di una risposta contro un antigene batterico

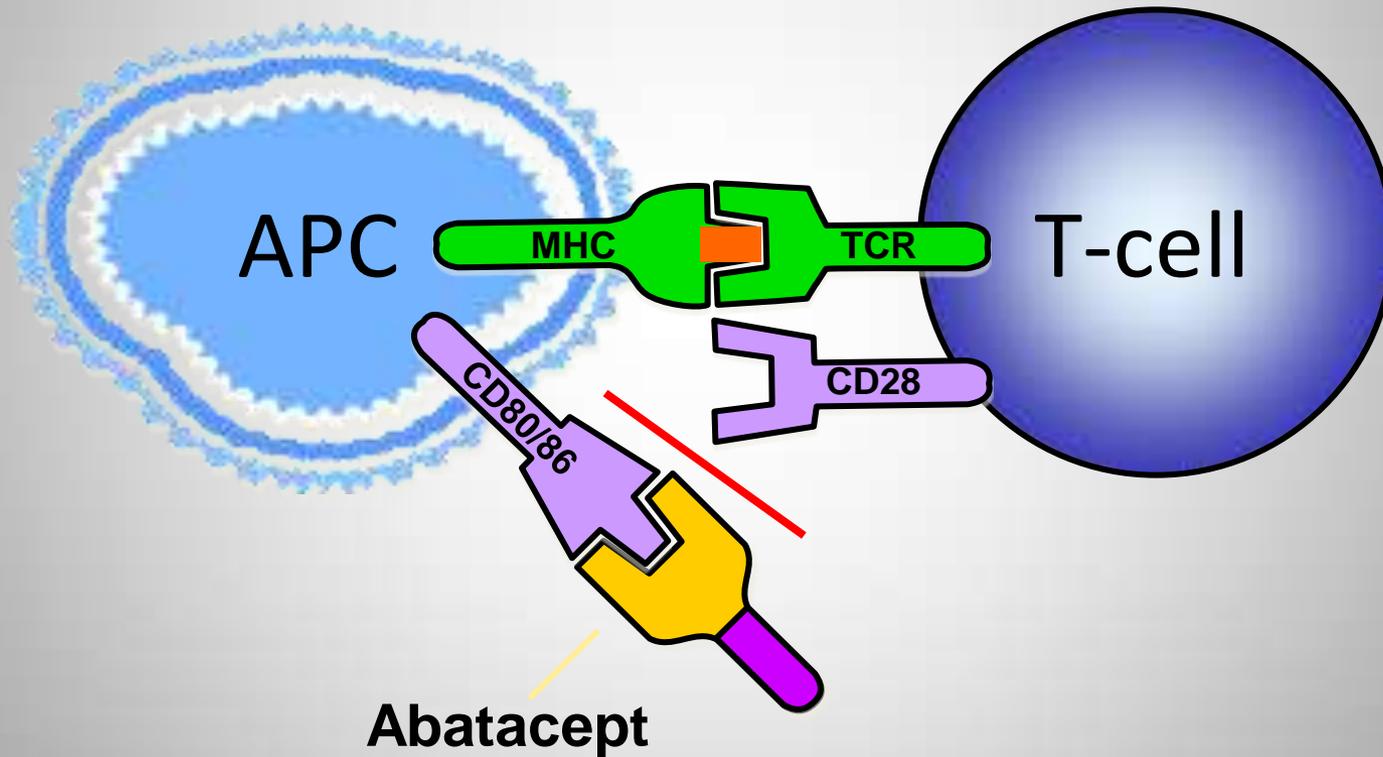
- Eterogeneità strutturale dell'antigene “target”
- Homing dei linfociti presenti nelle mucose
- Traumi, insulti, infezioni locali che possono facilitare il rilascio di antigeni criptici o aumentare la disponibilità dell'antigene

	<p>Anticorpo monoclonale chimerico</p>	<p>5 mg/kg ogni 6-8 settiman e i.v.</p>
	<p>Recettore solubile p75 coniugato con il frammento Fc di una IgG1 umana</p>	<p>50 mg/sett. s.c.</p>
	<p>Anticorpo monoclonale interamente umano</p>	<p>40 mg ogni 2 settiman es.c.</p>

ACUTE ANTERIOR UVEITIS



Abatacept Selectively Modulates Co-Stimulation via CD80/86:CD28 Pathway



INTERMEDIATE OR POSTERIOR UVEITIS, PANUVEITIS

Consider local injection of steroids in:
- Intermediate unilateral uveitis.
- Cystoid macular edema.

No response

Steroids:
1 mg/kg/d

Behçet needs to combine steroids & cyclosporine

No response:
Add Cyclosporine

Response

No response:
Change to MTX or AZA

No response:
Add infliximab
5 mg/kg week 0,2,6

Recurrence

Spondiloartriti sieronegative

Criteri classificativi

Dolore cervicale, dorsale
o lombosacrale
di tipo infiammatorio

o

Sinovite asimmetrica o con
precipuo interessamento
degli arti inferiori

e

uno o più dei seguenti elementi:

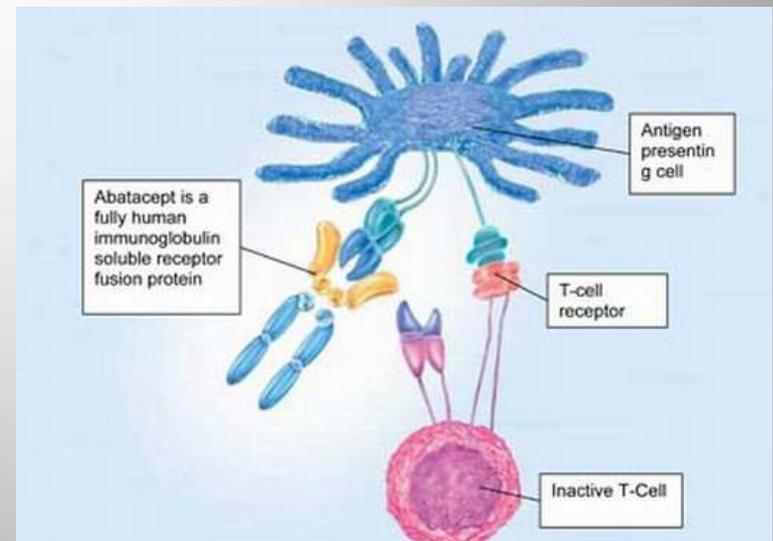
- **familiarità per spondilite anchilosante, psoriasi, uveite acuta, artrite reattiva o malattia infiammatoria cronica intestinale**
- **psoriasi**
- **malattia infiammatoria cronica dell'intestino**
- **uretrite, cervicite o diarrea acuta nel mese precedente la comparsa dell'artrite**
- **dolore che interessa alternativamente i glutei**
- **entesopatia**
- **sacroileite**

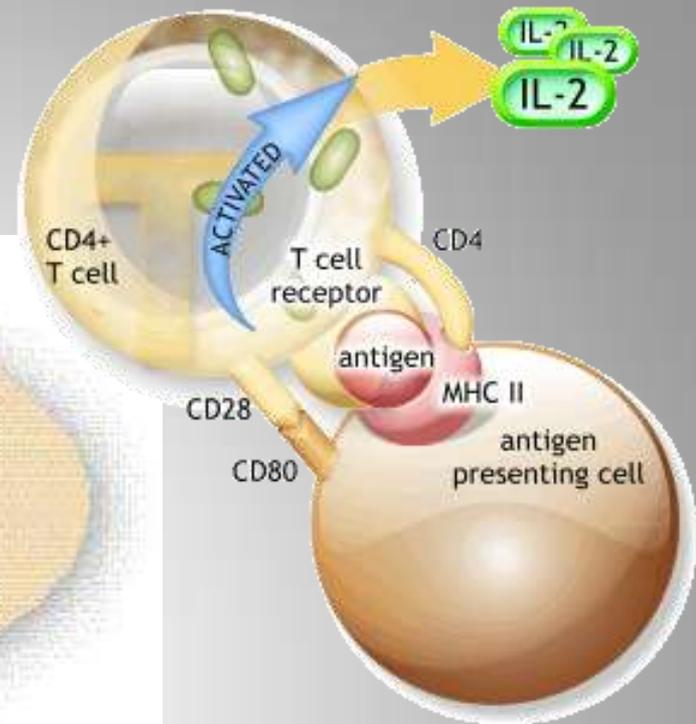
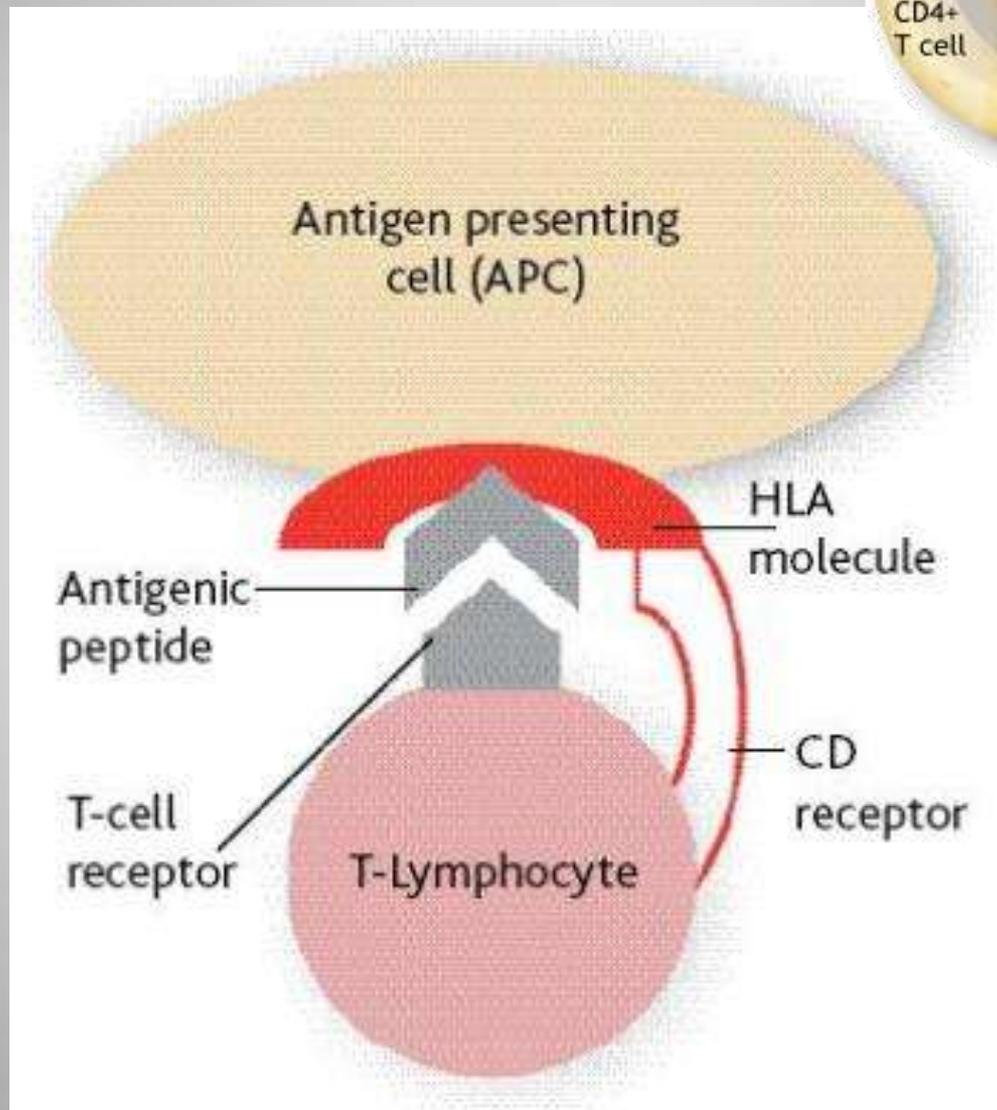
Uveite sperimentale indotta da melanina nel ratto

Infiltrazione di leucociti a livello dei piccoli vasi e dei tessuti circostanti

- **Interazione leucociti/endotelio**, dipendente dalla espressione di molecole di adesione
- **Segnale di costimolazione** dei linfociti T CD28/CD86
- Attivazione dei **macrofagi**
- Produzione di **TNFalfa**
- Produzione di **chemochine**

Martin TM et al; Curr Opin Rheumatol 2002





Uveite nelle malattie infiammatorie croniche intestinali

- E' spesso posteriore, bilaterale, insidiosa all'esordio, cronica
- Più frequente nelle femmine
- Può rappresentare la manifestazione d'esordio della malattia
- Si associa in circa il 75% dei casi a manifestazioni artritiche

