

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Očesna klinika, Ljubljana

UVEITIS

Izbrana poglavja iz oftalmologije

Ješetov dan

Ljubljana, april 2014

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Očesna klinika, Ljubljana

UVEITIS

Izbrana poglavja iz oftalmologije

Učbenik

Ješetov dan

Ljubljana, april 2014

Učbenik je izdala:

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Urednice:

izr. prof. Branka Stirn Kranjc, dr. med.

doc. dr. Nataša Vidović Valentinčič, dr. med.

izr. prof. Mojca Globočnik Petrovič, dr. med.

doc. dr. Barbara Cvenkel, dr. med.

Recenzentke:

izr. prof. Branka Stirn Kranjc, dr. med.

doc. dr. Nataša Vidović Valentinčič, dr. med.

izr. prof. Mojca Globočnik Petrovič, dr. med.

doc. dr. Barbara Cvenkel, dr. med.

Tehnična urednica:

Barbara Klemenc

Naklada: 150 izvodov

Tisk: Fota-Cop, Ljubljana

Ljubljana, april 2014

KAZALO

OBRAVNAVA BOLNIKA Z UVEITISOM / N. Vidović Valentinčič.....	7
PRISTOP K BOLNIKU Z ANTERIORNIM UVEITISOM / N. Sember, N. Vidović Valentinčič.....	33
OSNOVNA SLIKOVNA DIAGNOSTIKA PRI UVEITISU / P. Jaki.....	49
HERPETIČNE OKUŽBE IN UVEITIS / A. Kraut.....	69
UVEITIS PRI OTROCIH / B. Stirn Kranjc.....	93
GLAVKOM IN UVEITIS / B. Cvenkel.....	117
VITREKTOMIJA PRI UVEITISU / M.Globočnik Petrovič.....	129
REVMATIČNE BOLEZNI IN UVEITIS / R. Ješe, M.Tomšič.....	139
BOLNIK Z UVEITISOM – DIAGNOSTIČNI PRISTOP PRED NAPOTITVIJO K REVMATOLOGU / N. Gašperšič.....	149
SARKOIDOZA IN SARKOIDOZA NA OČEH / M.Terčelj.....	157
BOLNIKI Z OČESNO SARKOIDOZO - 5 LETNI PREGLED / A. Fakin, N. Vidović Valentinčič.....	169
SISTEMSKO ZDRAVLJENJE KRONIČNEGA NEINFEKCIJSKEGA UVEITISA PRI OTROCIH / N. Toplak, B. Stirn Kranjc,T. Avčin.....	181

OBRAVNAVA BOLNIKA Z UVEITISOM

Nataša Vidović Valentinčič

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

1 Uvod

Uveitis je heterogena vnetna skupina očesnih bolezni, ki prizadenejo šarenico, ciliarnik in žilnico. Vključuje infekcijske, sistemske imunsko mediirane vzroke kot npr. sarkoidozo, pa tudi imunsko mediirane vzroke, omejene na oko, kot npr. simpatična oftalmija. Po vzrokih slepote in slabovidnosti v razvitem svetu je na tretjem mestu, za starostno degeneracijo rumene pege in zapletov na mrežnici zaradi sladkorne bolezni.¹ Predstavlja 10-15% vseh slepih v ZDA.²

70-90% vseh uveitisov se pojavi med 20 in 60-tim letom oziroma polovica bolnikom se z boleznijo sreča v tretji ali četrti dekadi življenja.^{3,4}

5% do 20% vseh uveitičnih bolnikov oslepi, obenem pa je dolgotrajnejši padec vida prisoten pri dveh tretjinah vseh uveitičnih bolnikov v različnih fazah bolezni.² Ti podatki nam posredno govorijo o tem, da uveitis lahko predstavlja tudi socialnoekonomski problem, saj prizadene mlajšo, delovno aktivno populacijo. Poleg tega ima 25-50% odstotkov bolnikov z uveitisom sistemsko bolezen.⁵

2 Diagnostika

Uveitis lahko označimo in ožje definiramo s pomočjo različnih skupnih značilnosti, lahko npr. preko, tradicionalno, anatomske lokacije, lateralnosti, poteka, morfologije. Pri tem upoštevamo definicije Skupine za standardizacijo uveitične nomenklature (SUN klasifikacija).^{6, 7}

SUN klasifikacija⁸ - prirejeno :

Anatomski deskriptor:

- Anteriorni uveitis (sprednji prekat)
- Intermediarni uveitis (steklovina, sem spadajo tudi periferni vaskulitis in edem v rumeni pegi)
- Posteriorni (mrežnica ali žilnica)
- Panuveitis (sprednji prekat + steklovina + mrežnica ali/in žilnica)

Trajanje

- Omejeno : < kot 3 mesece
- Perzistentno: > kot 3 mesece

Potek

- Akuten: nenaden, z omejenim trajanjem < kot 3 mesece
- Ponavljajoč se: ponovitve epizod bolezni, ločene z več kot trimesečnim obdobjem miru brez zdravljenja
- Kronični: perzistentna bolezen s ponovitvami znotraj 3 mesecev, ko je bolnik brez zdravljenja

Morfologija

- Retinitis / horioiditis
- Multi- / pauci- / monofokalni

V zadnjem času je v diagnostiki izrazit nov pristop, kjer je glavni cilj prepoznavati morebitne specifične uveitične bolezni, entitete. Če je prej veljalo, da je glavni cilj indentificirati bolezen, ki naj bi povzročila uveitis oziroma, da je uveitis manifestacija nečesa drugega, je sedaj vse usmerjeno v iskanje in klasifikacijo specifičnega in definiranega uveitičnega sindroma.^{7, 9} Če lahko storimo to, potem je tudi potek bolezni in zdravljenje jasnejše. Če se le tega ne da, potem moramo najprej definirati, ali gre za avtoimuno, infekcijsko ali maškaradno genezo, saj je zdravljenje popolnoma različno. V Tabeli 1 so predstavljene najpogostejše uveitične diagnoze, s katerimi se srečujemo pri nas.

	Infekcijski	Sistemska bolezen	Brez sistemske bolezni
Anteriorni uveitis	Herpes simpleks Varičela zoster Citomegalovirus	HLA B 27+ JIA Sarkoidoza	FHUS
Intermediarni uveitis	Lyme borelijoza Sifilis	Sarkoidoza Multipla skleroza	Pars planitis
Posteriorni uveitis	Toksoplazma Herpetična skupina (akutna mrežnična nekroza, progresivna zunanja mrežnična nekroza, citomegalovirusni retinitis) Tuberkuloza	Sarkoidoza	Serpiginozni horioiditis Akutna posteriorna multifokalna plakoidna pigmentna epileliopatija Multipli evanescentni sindrom belih pik Punktatni notranji horioiditis
Panuveitis	 Sifilis Lyme	Sarkoidoza Behcet	Simpatična oftalmija

Tabela 1: Najpogostejše uveitične diagnoze pri nas (Prirejeno po Jabs⁷⁾)

Sklepanje o ali proti posamezni diagnozi je odvisno od natančne, a vseeno usmerjene anamneze in pregleda.

2.1 Anamneza

- Prva epizoda in če, ali je vedno na istem očesu
- Akuten/kroničen potek
- Nenaden začetek
- Zdravljenje prej? Učinkovito?
- Prisotni znaki sistemske bolezni/vzrok uveitisa?
 - Specifični simptomi/znaki, npr. glavobol, slab sluh, vitiligo, ulceracije v ustih, sluznicah...npr. definiraj specifične bolezni, povezane z uveitisom:
 - Multipla skleroza
 - Sarkoidoza
 - Vnetna črevesna bolezen
 - Ankilozirajoči spondilitis in drugi specifični artritični sindromi
 - Malignost
 - Okužbe
- Naštete bolezni ali druge sistemske bolezni v družini
- Potovanja in izpostavljenost morebitnim novim infekcijskim agensom

2.2 Klinični pregled

Pregled sprednjega segmenta:

- draženje
- roženični precipitati: agregati vnetnih celic na endotelu. Večinoma so razporejeni v trikotniku spodnje polovice endotela, pri nekaterih uveitičnih entitetah, npr. FHUS iridociklitisu pa so razpršeni difuzno. Delitev na granulomatozne in

negrnulomatozne je največkrat zavajajoča, ker so prisotni oboji. Velja, da so pri akutnem uveitisu prisotni negrnulomatozni, pri kroničnem granulomatozni. Številne bolezni pa so povezane z granulomskimi precipitati, npr. sarkoidoza, simpatična oftalmija, sifilis, tuberkuloza idr., kar nam pomaga pri diferencialni diagnozi.¹⁰

- pregled celic in 'flare'–a v sprednjem prekatu: veliko je sistemov, ki gradirajo celice od 0-4+, preferenčna metoda pa je gledanje z ozkim svetlobnim snopom na biomikroskopu. Prisotnost hipopiona še ne govori ničesar o etiologiji, vendar se pogosteje pojavlja pri HLA B 27 pozitivnem anteriornem uveitisu, Behcetovi bolezni in infekcijskem endoftalmitisu.¹¹ Ob tem moramo biti pozorni tudi na psevdohipopion, ki je lahko skupek neoplastičnih celic ali glivičnih elementov. 'Flare' se prav tako klinično gradira od 0-4+, lahko se ga tudi objektivneje meri s t.i. flarefotometrom, kar pa je uporabno predvsem za klinične študije.⁹ Pred midriazo je potreben pregled šarenice za izključitev vozličev na šarenici ali na zeničnem robu (Busacca, Koeppe), kar nas vodi v granulomsko etiologijo.¹² Prisotnost šareničnih vozličev je bolj specifična kot prisotnost granulomskih precipitativ.⁹ Pri gonioskopiji iščemo morebitne periferne anteriorne sinehije (pred midriazo).
- Pregled pri razširjeni zenici je potreben pri vseh bolnikih z uveitisom zaradi ocene morebitne sive mreže, oceniti pa je potrebno eksudacijo v steklovino, tako celice kot 'haze': oboje se gradira od 0-4+.¹⁰ Posebno pozorni smo na specifične uveitične entitete, npr. kepaste motnjave, 'snow banking' pri

intermediarnem uveitisu. Pri pregledu očesnega ozadja iščemo žilnične lezije, prisotnost cistoidnega makularnega edema, makularno zvezdo in nevroretinitične znake, spremembe na mrežničnem žilju, zapore, kar nas pripelje do prepoznave specifičnih sindromov. Ocenimo tudi papilo vidnega živca in iščemo hiperemijo, edem, atrofijo ali neovaskularizacijo, kar nam vse pomaga pri diferencialni diagnostiki.

Po anamnezi in kliničnem pregledu lahko predvidimo laboratorijske preiskave, ki smo jih ustrezno diferencialnodiagnostično usmerili.

2.3 Laboratorijske Preiskave

Izbira testa

Pri laboratorijskem testiranju nas predvsem zanima pozitivna napovedna vrednost izbranega testa. Z ustrezno uvrstitevijo uveitisa preko SUN kriterijev se lahko približamo diagnozi in s tem zvečamo možnost izbire ustrezne laboratorijske preiskave. V Tabeli 2 so predstavljena merila izvajanih testov.¹³

Občutljivost	Delež bolnikov, ki so bolni in imajo pozitivne teste
Specifičnost	Delež bolnikov, ki niso bolni in imajo negativne teste
Pozitivna napovedna vrednost	Verjetnost, da je bolnik s pozitivnim testom dejansko bolan
Negativna napovedna vrednost	Verjetnost, da bolnik z negativnim testom ni bolan

Tabela 2: Merila izvajanih testov

Na pozitivno napovedno vrednost vpliva pogostnost bolezni v skupini testiranih bolnikov in značilnosti samega testa (občutljivost in specifičnost).¹³

2.3.1 Presejalni testi

Testi, s katerimi testiramo vse bolnike. V klinični praksi uporabljamo dva presejalna testa in sicer testiranje za sifilis in za Lyme boreliozo v endemičnih področjih. Obe okužbi za potrditev potrebujeata laboratorij, manifestirata pa se lahko

kot kakršenkoli tip uveitisa, zdravita se popolnoma različno, obenem pa je morebitna indentifikacija sistemske bolezni zelo pomembna za bolnikovo zdravljenje in zdravje.^{14, 15}

Sifilis predstavlja manj kot 1% vseh uveitisov, vendar je testiranje nujno pri vseh. Začnemo s specifičnimi testi (FTA, MHA-TP), ker so nespecifični v eni tretjini negativni (kot pri terciarnem sifilisu, kamor uveitis v sklopu sifilisa tudi spada).¹⁵

Testiranje za Lyme boreliozo se izvaja v endemskih področjih in pri izpostavljenih osebah.

Rutinsko presejanje za druge okužbe je nesmiselno, ker je v populaciji visoka prevalenca protiteles, npr. 25% populacije ima protitelesa proti toksoplazmi, , 70% populacije ima protitelesa proti herpes simpleks virusom. To dokazuje izpostavljenost, ne okužbe.^{16, 17}

Po drugi strani je ciljano testiranje zelo pomembno za posamezne uveitične entitete, npr. bartonelo pri pacientih z nevroretinitisom.⁷

2.3.2 Infekcijski uveitis

Čimprejšnje razlikovanje med infekcijskim in neinfekcijskim uveitisom je lahko ključnega pomena za učinkovito obravnavo, saj so načini zdravljenja teh dveh oblik uveitisa popolnoma različni. Najpogostejši vzroki infekcijskega uveitisa pri imunokompetentnih bolnikih so herpes simpleks virus 1 in 2 (HSV1, 2), varičela zoster virus (VZV) in parazit Toksoplasma gondii.¹⁸

V zadnjem desetletju se vse bolj uveljavlja diagnostika prekatne vodke in steklovine, tako molekularna s PCR (Polymerase chain reaction) tehniko kot tudi serološka, saj nam krvne preiskave (kulture, serologija, PCR) ne povedo dovolj o dogajanju v izoliranem očesu, poleg tega pa gre lahko za koincidenco. Pregled prekatne vodice je lahko najhitrejši in najpomembnejši diagnostični dokaz prisotne znotrajočesne okužbe.^{18, 19} Najbolj se je uveljavil za herpetično skupino virusov in toksoplazmo. Pri tem je pomemben čas vzorčenja; tako je pri virusnih okužbah PCR pozitiven na začetku bolezni oziroma 1 mesec, po 2 mesecih manj. Po tem času je pozitivna serologija, izračunana z Goldman Wittmerjevim koeficientom (GWC). Pri toksoplazmozi je PCR na začetku bolezni negativen, pozitiven postane po 2 tednih, vendar ne visoko (<40%). 70% doseže po dveh mesecih. Ves čas pa je pozitiven GWC, najbolj v prvem mesecu po okužbi.²⁰

Glede na to, da je vzorca, t.j. prekatne tekočine, malo, smo se večkrat prisiljeni odločati o vrsti diagnostike in v pomoč so nam lahko omenjeni kriteriji.

2.3.2.1 Diagnostika tuberkuloze (TBC)

Pri naših bolnikih se pogosto odločamo za testiranje za tbc, vendar je presejanje pri uveitičnih bolnikih v našem prostoru nesmiselno. Testiranje za tbc mora biti odvisno od prevalence tbc v populaciji, prejšnjih kontaktov in klinične slike. Pomembna je pozitivna napovedna vrednost, torej kakšna je verjetnost, da bo oseba s pozitivnim testom res bolna. Za razliko od občutljivosti in specifičnosti je pozitivna

napovedna vrednost funkcija testa samega in prevalence bolezni v populaciji. Če je prevalenca nizka, potem presejanje vseh pacientov vodi v diagnostične napake. V razvitem svetu je tbc vzrok uveitisa v 0.2-0.5%. Če so vsi uveitični bolniki testirani za tbc, je pozitivna napovedna vrednost za Mantoux test 1%, za kvantiferonski 11%.^{21, 22} Ne glede na to pa je v specifičnih situacijah testiranje nujno, npr. pri Ealsovi bolezni, žilničnih granulomih ali serpiginozi podobnem uveitisu. Vedno je potrebno testiranje tudi pred imunosupresijo, v endemskih področjih ali pred zdravljenjem s TNF-alfa inhibitorji.⁷

2.3.3 Neinfekcijski uveitis

Uspešno ožanje diferencialnodiagnostčnih možnosti preko SUN kriterijev je posebej učinkovito pri neinfekcijskih uveitisih.

2.3.3.1 Antinuklearna protitelesa (ANA)

Presejalni testi za ANA vseh uveitičnih bolnikov niso smiselni. Presejanje za antinulearna protitelesa (ANA) ima pozitivno napovedno vrednost 0.6%, kar pomeni, da ne da pravega rezultata v več ko 99%. Vendar, če imamo bolnika z juvenilnim idiopatskim artritismom, potem pozitivna ANA indentificira bolnike s povečanim tveganjem za kronični anteriorni uveitis.²³

2.3.3.2 HLA testiranje

V kliničnem okolju mora biti HLA testiranje preiščeno. Povezava HLA tipa s preiskovano boleznijo je redkokdaj zadovoljiva, ker ima HLA tip nizek odstotek bolnikov ali ker je frekvenca HLA tipa v populaciji visoka. V Tabeli 3 je prikazana pozitivna napovedna vrednost za nekatere uveitične entitete, kjer je bila potrjena ovezava s specifičnim HLA tipom.

	Prevalenca uveitične entitete med bolniki z vnetjem na specifični anatomski lokaciji	HLA Antigen	Frekvenca antigena – bolniki	Frekvenca antigena – populacija	Pozitivna napovedna vrednost
Intermediarni uveitis (vsi)					
Pars planitis	73.8%	DR2, DR15	41-51%	22-27%	0.84
Posteriorni uveitis					
Birdshot	7.0%	A29	90.4%	7.7%	0.47
Panuveitis					
Simpatična oftalmija	5.0%	DR4, DR53	71-100%	62-70%	0.05-0.08
VKH sindrom	4.5%	DR1, DR4, DR53,DQ4	36-98%	9-68%	0.1-0.16
Behcet	16.9%	B51	69%	9%	0.3

Tabela 3: Pozitivna napovedna vrednost HLA tipiziranja pri posameznih uveitičnih entitetah¹³ - prilagojeno

Če pogledamo na konkretnem primeru: 85-95% vseh bolnikov z birdshot retinopatijo (BSCR) je nosilec HLA A 29, v populaciji je tega antigena le 7.7%.²⁴ BSCR predstavlja približno 7% vseh posteriornih uveitisov.²⁵ Če testiramo vse bolnike s posteriornim uveitisom za HLA A 29,

je pozitivna napovedna vrednost manj kot 50%, kar z drugimi besedami pomeni, da je diagnoza BSCR, ki temelji na HLA A 29, pogosteje napačna kot točna. Če bi bilo HLA A 29 testiranje postavljeno kot presejalni test za vse uveitise, bi bila pozitivna napovedna vrednost še bistveno manjša. Pozitivno napovedno vrednost bistveno zvečamo, če testiramo le bolnike z multifokalnim horioiditisom, 1+ celicami v steklovini, brez celic v prekatu.²⁴ Vendar je takrat že možnost, da postavimo diagnozo brez HLAA29, zelo velika.

Povezava anteriornega uveitisa in HLA B 27

20% vseh anteriornih uveitisov je vezanih na HLA B 27, vendar pa je značilnost HLA B 27 pozitivnega anteriornega uveitisa, da so ponavljajoči se, unilateralni in alternirajoči – pri takšnih anteriornih uveitisih je skoraj 80% bolnikov HLA B 27 pozitivnih.²⁶ Od HLA B 27 pozitivnih anteriornih uveitisov jih ima 60-75% spondiloartropatijo in od teh je približno 50% bolnikov spregledanih pred uveitičnim izbruhom.²⁷ Preko tega lahko sklepamo, da je pravilno razvrščanje uveitisa pri tovrstnem uveitisu vodi do ne samo ožje diferencialne diagnoze in večje pozitivne napovedne vrednosti, pač pa tudi do diagnoze sistemske bolezni pri 1/3 bolnikov.^{27, 28}

2.3.3.3 Sarkoidoza

Presejanje za sarkoidozo je teoretično smiselno pri vsakem uveitisu, saj sarkoidoza predstavlja 5-10% vseh uveitisov⁷ in se lahko manifestira v različnih uveitičnih oblikah. Predstavlja 10-20% vseh kroničnih anteriornih uveitisov v

terciarnih uveitičnih centrih.⁹ Teoretično zato, ker presejanje za sarkoidozo temelji na testih, ki imajo nizko pozitivno napovedno vrednost, ker temeljijo na laboratorijskem, ne pa na organsko specifičnem testiranju.⁷ Najpogostejše prizadeta so pljuča (>90%), koža (20%) in retikuloendotelni sistem (25-33%), zato bi morale biti testiranje usmerjeno v detekcijo prizadetih organov, zlasti jeter in pljuč. Tako bi bilo smiselno pri sumu na sarkoidozo narediti rentgenogram pljuč (občutljivost 72-82%, specifičnost 92-96%), testirati jetrne encime in povprašati o kožnih lezijah.⁷ Bolj tradicionalno pa se uporablja presejanje z angiotenzin konvertirajočim encimom (ACE), vendar je pozitivna napovedna vrednost 18%.²⁹ 80% bolnikov s sistemsko sarkoidozo ima povišan ACE, z očesno 40%. Poleg tega je ACE lahko pvišan pri drugih sistemskih boleznih ali znižan pri zdravljenju z ACE inhibitorji.⁹

	Anteriorni	Intermed.	Posteriorni	Pan	Skleritis
Krvna slika, SR, CRP	-	+	+	+	+
ACE	+	+	+	+	-
FTA, MHA-TP (Lues)	+	+	+	+	+
HLA-B27	+	-	-	+	+
ANA (nespecifična pri starejših)	-	-	-	+	+
ANCA	-	-	-	-	+
RF	-	-	-	-	+
RTG PC	+	+	+	+	+
PPD	+?	+?	+?	+?	+?

Tabela 4: Predlagane laboratorijske preiskave pri bolnikih z uveitisom

(priporočila prilagojena po Donders Eye Institute, UMC Utrecht)

	Anteriorni	Intermed.	Posteriorni	Pan	Skleritis
Toksoplazma	-	-	+	+	+
Toksocara	-	-	+	+	+
Borelia burgdorferi	-/+	+	+	+	+
Bartonella henselae	-	-	+	+	
HSV,VZV,CMV	+ (prekatna vodka)	-	+ (prekatna vodka)	+ (prekatna vodka)	+ (prekatna vodka)

Tabela 5: Predlagane dodatne laboratorijske preiskave pri sumu na infekcijski uveitis (priporočila prilagojena po Donders Eye Institute, UMC Utrecht)

3 Zdravljenje

Na razpolago imamo specifično zdravljenje pri že ugotovljeni okužbi in imunosupresivno/imunomodulatorno zdravljenje, tako v lokalni kot v sistemski obliki.

Za lokalno zdravljenje imamo na voljo kapljice steroidnih pripravkov in nesteroidnih antirevmatikov, periokularne steroide, intravitrealne injekcije steroidnih pripravkov, anti-VEGF, tudi metotreksata, infliksimaba in rituksimaba. V zadnjih letih je vse več intravitrealnih steroidnih implantov.

Za sistemsko zdravljenje uporabljamo nesteroidne antirevmatike, steroide, imunomodulatorje, inhibitorje karboanhidraze, biološka zdravila.

Na razpolago imamo različne steroidne pripravke v

kapljicah, relativni protivnetni učinek je prikazan v Tabeli 6. Bolj kot so preparati potentni, večje stranske učinke imajo (katarakta, povišan očesni pritisk). Iz tabele je razvidno, da je najmočnejši deksametazonski preparat, vendar je zaradi boljšega prehajanja preko roženice in višje molarne koncentracije v prekatni vodki bolj potenten prednizolon acetat.³⁰

	Relativna protivnetna moč	Koncentracija v AqH	Relativni protivnetni učinek
Prednizolon acetat 1%	1	1.66	32
Prednizolon natrijev fosfat 0.5%	1	0.053	1
Deksametazon alkohol 0.1%	6.25	0.079	9
Betametazon natrijev fosfat 0.55	6.25	0.015	2

Tabela 6: Relativni protivnetni učinek topičnih steroidov.³¹ – prilagojeno.

V večini primerov se unilateralni uveitis zdravi s kapljicami in subkonjunktivalnimi injekcijami steroidov (anteriorni uveitis - z njimi se doseže višje koncentracije v prekatno vodka kot s peribulbarnimi injekcijami), pri zdravljenju intermediarnega in posteriornega uveitisa lahko uporabljamo tudi peribulbarne steroidne injekcije. Pri unilateralni obliki je izjemno pomembno, da izključimo možno infekcijsko etiologijo.³²⁻³⁴

Osnovni pristop k zdravljenju uveitisa brez sistemske bolezni je prikazan v Algoritmu 1.

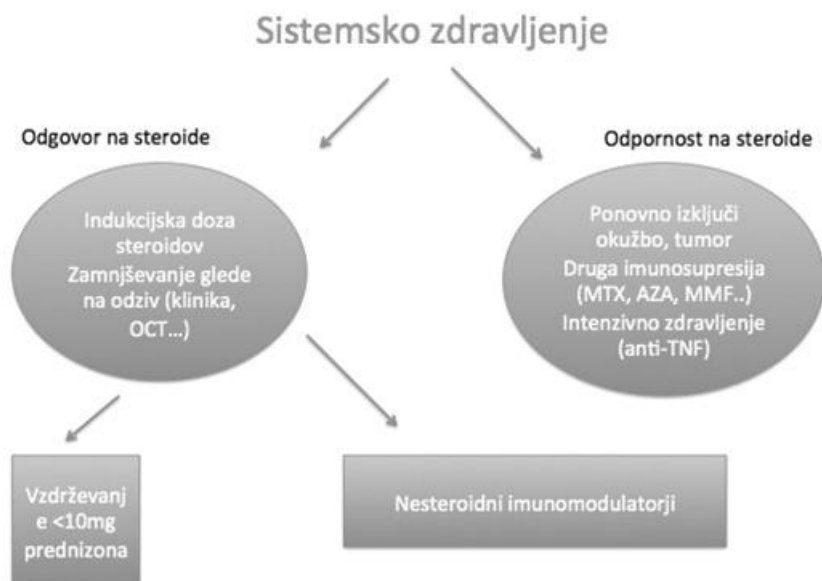


Algoritem 1: Uveitis brez sistemske bolezni - zdravljenje³⁵ – prirejeno



Algoritem 2: Uveitis s sistemsko boleznijo – zdravljenje³⁵ – prirejeno

Terapevtska strategija pri odločitvi za sistemsko zdravljenje je prikazana v Algoritmu 3. Odločitev je odvisna od tipa, uni-/bilateralnosti in poteka uveitisa. Standardizacija oskrbe pri zdravljenju uveitisa je težka, saj so odgovori na zdravljenje pri klinično enaki uveitični entiteti različni. Vseeno pa je pomembno, da zdravljenje prilagodimo objektivnim kriterijem, to so klinični pregled, OCT, fluoresceinska angiografija in ICG...vidna ostrina je le eden od njih.



Algoritem 3 : Sistemsko zdravljenje uveitisov³⁶ - prirejeno

Kdaj dodamo druga, nesteroidna imunosupresivna / imunomodulatorna zdravila? Po navodilih Škotske nacionalne mreže za uveitis v naslednjih primerih³⁷

- Če bolnik potrebuje kronično steroidno zdravljenje s prednizolonom več kot 7.5mg/dan (ekvivalent metilprednizolon, Medrol, 6mg/dan)
- Večina bolnikov na steroidni terapiji, ki je imela relaps
- Slaba učinkovitost steroidov kljub primerni dozi
- Ob odločitvi za imunosupresijo vedno presodimo, ali bolnik potrebuje nesteroidno imunosupresijo / imunomodulacijo ali zdravilo, ki inducira remisijo bolezni, ker vsa imunosupresivna zdravila niso enako učinkovita pri indukciji remisije

3.1 Biološka zdravila

Biološka zdravila se uporabljajo pri uveitish, ki ogrožajo vid in so odporni na klasična zdravila za avtoimunske bolezni. Delujejo na proces vnetja in s tem nadomeščajo zaviranje celotnega imunskega sistema, kot delujejo kortikosteroidi in citostatiki. Zaradi premalo randomiziranih kontroliranih študij se, vsaj na dolgi rok, ne da napovedati vseh stranskih učinkov, zato se ne uporabljajo kot prvi izbira zdravljenja. Najpogosteje se uporabljajo zaviralci tumor nekrotizirajočega faktorja (TNF) alfa in so, ob pravih indikacijah, učinkovita, z bistveno manj stranskimi učinki kot klasična imunomodulatorna/imunosupresivna zdravila.

4 Zaključek

Etiologija uveitsa je zelo raznolika, od idiopatske avtoimune bolezni, definiranih avtoimunih sindromov, pa do infekcijske etiologije. Najpomembnejša je diagnostična opredelitev, spremljanje bolnika, spremljanje odgovora na zdravljenje. Če odgovor ni dober, je vedno potrebno izključiti maškaradne sindrome.

Laboratorijska diagnostika je pomembna pri določitvi uveitičnih stanj, ki zahtevajo specifično zdravljenje ali pri napovedi prognoze vnetja.⁹

V vsakem primeru moramo pri obravnavi uveitičnih bolnikov ostati odprti za nove možnosti etiološke opredelitve in s tem tudi nove možnosti zdravljenja.

V zadnjem desetletju je postalo zdravljenje še kompleksnejše, predvsem z uporabo tarčnih, bioloških zdravil in zahteva interdisciplinarni pristop.

Literatura

- 1 Lin P, Suhler B, Rosenbaum T. The future of uveitis treatment. *Ophthalmology* 2014;121:365-376.
- 2 Nussenblatt RB. The natural history of uveitis. *Int Ophthalmol* 1990;14:303-8.
- 3 Vadot E, Barth E, Bilet P. Epidemiology of uveitis - preliminary results of a prospective study in Savoy. In: Saari KM, ed. *Uveitis update*. Amsterdam: Elsevier;1984:13-6.

- 4 Tran VT, Auer C, Guex-Crosier, Pittet N, Herbort CP. Epidemiology of uveitis in Switzerland. *Ocular Immunology and Inflammation* 1994;2:169-76.
- 5 Smit RLMJ, Baarsma S, de Vries J. Classification of 750 consecutive uveitis patients in the Rotterdam Eye Hospital. *Int Ophthalmol* 1993;17:71-75.
- 6 Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am. J. Ophthalmol* 2005;140:509–16.
- 7 Jabs D, Busingye J. Approach to the Diagnosis of Uveitides. *Am J Ophthalmol* 2013;156:228–36.
- 8 Trusko BE, Thorne JE, Jabs DA. The Standardization of Uveitis Nomenclature Project. Development of a clinical evidence base utilizing informatics tools and techniques. *Methods Inf Med* 2013;52:259-65.
- 9 Grillo A, Levinson RD, Gordon LK. Practical diagnostic approach to uveitis. *Expert Rev Ophthalmol* 6;2011:449-59.
- 10 Nussenblatt RB, Whitcup SM. Examination of the Patient with Uveitis . In: *Uveitis Fundamentals and Clinical Practice*. 4th Ed. 2010:37-47.
- 11 Zaidi AA, Ying GS, Daniel E et al. Hypopyon in patients with uveitis. *Ophthalmology* 2010;117:366–372.
- 12 Herbort CP, Rao NA, Mochizuki M; Members of Scientific Committee of First International Workshop on Ocular Sarcoidosis. International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis: results of the first International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS). *Ocul. Immunol. Inflamm* 2009;17:160–169.
- 13 Zamecki KJ, Jabs DA. HLA Typing in uveitis: Use and Misuse. *Am J Ophthalmol* 2010;149:189-93.
- 14 Uchio E, Ohno S. Ocular manifestations of systemic infections. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10:452-7.

- 15 Tamesis RR, Foster CS. Ocular syphilis. *Ophthalmology* 1990;97:1281–7.
- 16 Ones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M, et al. Toxoplasma gondii infection in the United States: seroprevalence and risk factors. *Am J Epidemiol* 2001;154:357–65.
- 17 Xu F, Schillinger JA, Sternberg MR. Seroprevalence and coinfection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in the United States, 1988-1994. *J Infect Dis* 2002;185:1019–24.
- 18 De Boer JH, Verhagen C, Bruinenberg M, et al. Serologic and polymerase chain reaction analysis of intraocular fluids in the diagnosis of infectious uveitis. *Am J Ophthalmol* 1996;121:650 – 658.
- 19 Bodaghi B , LeHoang P . Testing ocular fluids in uveitis . *Ophthalmol Clin North Am* 2002;15:271–9.
- 20 De Groot-Mijnes J, Rothova A, Van Loon MV, Schuller M, Ten Dam-Van Loon NH, De Boer JH, Schuurman R, WeersinkAJL. Polymerase Chain Reaction an Glodmann Wittmer Coefficient Analysis are Complimentary for the Diagnosis of Infectious Uveitis. *Am J Ophthalmol* 2006;141;313-8.
- 21 RosenbaumJT, WernickR. The utility of routine screening of patients with uveitis for systemic lupus erythematosus or tuberculosis. A Bayesian analysis. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1291–1293.
- 22 Albin TA, Karakousis PC, Rao NA. Interferon-gamma release assays in the diagnosis of tuberculous uveitis. *Am J Ophthalmol* 2008;146(4):486–488.
- 23 Rosenbaum JT, Wernick R.The utility of routine screening of patients with uveitis for systemic lupus erythematosus or tuberculosis. A Bayesian analysis. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1291–3.
- 24 Nussenblatt RB, Mittal KK, Ryan S, et al. Birdshot retinochoroidopathy associated with HLA-A29 antigen and immune responsiveness to retinal S-antigen. *Am J Ophthalmol*

1982;94:147–58.

25 Priem HA, Kijlstra A, Noens L, Baarsma GS, De Laey JJ, Oosterhuis JA. HLA typing in birdshot chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1988;105:182–185.

26 Rosenbaum JT. Characterization of uveitis associated with spondyloarthritis. *J Rheumatol* 1989;16(6):792–796.

27 Monnet D, Breban M, Hudry C, Dougados M, Bre´zin AP. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: a study of 175 cases. *Ophthalmology* 2004;111:802–9.

28 Lissen A, Meenken C. Outcomes of HLA-B27-positive and HLA-B27-negative acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 1995;120:351–61.

29 Power WJ, Neves RA, Rodriguez A, Pedroza-Seres M, Foster CS. The value of combined serum angiotensin-converting enzyme and gallium scan in diagnosing ocular sarcoidosis. *Ophthalmology* 1995;102:2007–11.

30 Cunningham ET Jr, Wender JD: Practical approach to the use of corticosteroids in patients with uveitis. *Can J Ophthalmol* 2010;45:352–8.

31 Miserocchi E, Modorati G, Foster CS (eds): *New Treatments in Noninfectious Uveitis*. Dev Ophthalmol. Basel, Karger, 2012, vol 51, pp 7–28.

32 Vitale AT, Foster CS: Corticosteroids. In:Foster CS, Vitale AT, editors: *Diagnosis and Treatment of Uveitis*, Philadelphia, WB Saunders;2002:142–57.

33 Nussenblatt RB, Whitcup SM: Philosophy, goals, and approaches to medical therapy. In:Nussenblatt RB, Whitcup SM: *Uveitis, Fundamentals and Clinical Practice*, Mosby-Elsevier; 2010:77–84.

34 Cunningham ET Jr, Wender JD: Practical approach to the use of corticosteroids in patients with uveitis. *Can J Ophthalmol*

2010;45:352–8.

35 De Smet M. Corticosteroid Intravitreal Implants. In: Miserocchi E, Modorati G, Foster CS (eds): New Treatments in Noninfectious Uveitis. Dev Ophthalmol. Basel, Karger, 2012;51:122–33.

36 Le Hoang P. The Gold Standard of Noninfectious Uveitis: Corticosteroids. In: Miserocchi E, Modorati G, Foster CS (eds): New Treatments in Noninfectious Uveitis. Dev Ophthalmol. Basel, Karger, 2012;51:7–28

37 Uveitis National Managed Clinical Network Treatment Guidelines Revised September 2010

PRISTOP K BOLNIKU Z ANTERIORNIM UVEITISOM

Nevena Sember, Nataša Vidović Valentinčič

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Uvod

Anteriorni uveitis zajema skupino vnetnih obolenj, kjer je vnetje anatomsko lokalizirano v sprednjem prekatu in zajema šarenico in/ali sprednji del ciliarnika (iritis, iridociklitis, anteriorni ciklitis). Ob primarnem vnetju gre lahko še za prelitje vnetnih celic predvsem v sprednji del zadnjega prekata. Razdelitev uveitisov glede na trajanje in potek je bila bolj natančno opredeljena v SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature) kriterijih¹, kjer je glede na potek vnetje lahko akutno z nenadnim začetkom in omejenim trajanjem, pri rekurentnem poteku se lahko ponavljajo omejene epizode, ki so ločene z obdobji neaktivnosti brez zdravljenja več kot 3 mesece. Za kronični potek je značilno, da si epizode ponovitev sledijo manj kot tri mesece po ukinitvi terapije (Tabela 1). V zadnjih nekaj letih beležimo diagnostični napredek na področju uveitisov, predvsem na račun razpoložljivosti diagnostičnih preiskav²⁻³. S sistematskim pristopom, ki temelji na dobri anamnezi in natančnem kliničnem pregledu, smo mnogo učinkovitejši. Ko dobro opredelimo klinične znake, se odločimo za katero od štirih anatomskih skupin uveitisa gre. V primeru anteriornih uveitisov določimo še, če gre za granulomatozni ali negranulomatozni anteriorni uveitis.

Pomembno je poudariti, da z dobro anamnezo in kliničnim pregledom mnogokrat lahko vnaprej diagnostično sklepamo

o vzroku uveitisa. Bolj uspešni smo, če na začetku pridobimo okvirno anamnezo o ključnih simptomih, poteku in v grobem pacientova opažanja, nato opravimo pregled in glede na tip anteriornega uveitisa anamnezo bolj usmerimo. Lahko si pomagamo tudi z vprašalniki, vendar je uveitičnih entitet mnogo in smo na ta način lahko zamudni.

Pomembni so podatki o revmatskih obolenjih: pozorni smo na sklepno bolečino, rdečino, oteklino, bolečino v križni hrbtenici, ki se pojavlja ponoči in ob zbujanju, bolečino v kolenih, kolkih, petah, oteklino in deformacijo v distalnih malih sklepih prstov rok in nog. Pozorni smo na kožne eflorescence in izpuščaj: na izpuščaj po dlaneh in po plantarnem delu stopal, na anomalije nohtov, anomalijo kože genitalij, na lezije na sluznicah (usta, genitalije), na epizode abdominalne bolečine, kri v blatu. Vprašamo po zgodovini kolitisa oz. vnetjih debelega črevesa ter o genitourinarnih simptomih, o okužbah ter rakavih obolenjih. V socialni anamnezi nas predvsem zanimajo: potovanja, stik z mačkami, psi, uživanje slabo toplotno obdelanega mesa, oporečnost mlečnih izdelkov ter vode, vbod klopa in spolne navade.

Ko smo pacienta pregledali, se odločimo za ciljne preiskave. Do pridobitve rezultatov moramo v večini primerov že začeti z nespecifičnim lokalnim zdravljenjem (steroidi, cikloplegiki). Posebno pozorni moramo biti pri sumu na infekcijsko etiologijo (predvsem pri herpes virusih, toksoplazmozi, sifilisu). Takrat je ob topični terapiji smiselna sistemska profilaktična terapija.

Etiopatogeneza

Etiološko je več kot 50% anteriornih uveitisov idiopatskih³, sicer so pa vzroki lahko avtoimunski (predvsem povezava s seronegativnimi spondiloartropatijami), infekcijski, maškaradni. Če opredelimo bolj natančno:

1. Sistemske bolezni povezane s HLA – B27 genetskim markerjem
 - a. Ankilozantni spondilitis
 - b. Reaktivni artritis (vključno z Reiterjevim sindromom)
 - c. Kronične vnetne črevesne bolezni
 - d. Psoriatični artritis
2. Behçetova bolezen
3. Sarkoidoza
4. Infekcijske bolezni
 - a. Virusi (Herpes virusi)
 - b. Sifilis
 - c. Tuberkuloza
 - d. Borelioza
 - e. Leptospiroza
 - f. Endoftalmitis
5. Posttravmatski iritis
6. Uveitis zaradi zdravil (Rifabutin, Cidofovir)
7. Juvenilni idiopatski artritis (JIA)
8. Tubulointersticijski nefritični uveitis (TINU)

Mnogokrat so prisotni genetski rizični dejavniki (prisotnost humanih levkocitnih antigenov, predvsem HLA-B27-seronegativne spondiloartropatije).

Klinična slika

Od anamnestičnih podatkov in simptomov so v ospredju nenadni začetek, rdečina, bolečina, fotofobija, upad vidne ostrine, solzenje⁴.

Potek je tipično akutni, rekurentni ali kronični¹. Mirna obdobja brez zdravljenja so navadno daljša od trajanja akutnih epizod.

Značilnosti klinične slike⁴⁻¹⁷:

Vnetje je lahko unilateralno ali bilateralno (isto ali drugo oko). Bilateralni primeri so redkejši (npr. tubulointersticijski nefritis in uveitis sindrom).

Znaki anteriornega uveitisa:

blaga ptoza, solzenje, injekcija (ciliarna), v sprednjem prekatu lahko opazamo celice, proteine, fibrin, hipopion. Posteriorne sinehije so pogoste in se navadno ob ustrezni terapiji potrgajo. Če se ne potrgajo, pride do sekluzije zenice. Opažamo lahko tudi periferne anteriorne sinehije, vozličke šarenice (Koeppe, Busacca), atrofijo šarenice, nizek ali povišan očesni pritisk. V večini primerov je očesni pritisk nižji pri prizadetem očesu, lahko je pa tudi višji (trabekulitis, endotelitis pri herpetičnih uveitidih, Posner Schlossman sindrom). Bolj redko (približno 1%) lahko opazamo tudi cistoidni edem v rumeni pegi¹⁸.

Izrazitost simptomov in znakov je pri anteriornem uveitisu različna. Simptomi so včasih komaj izraženi (JIA, kronični uveitis), lahko pa klinična slika poteka bolj burno (HLA – B27 uveitisi).

Celice in proteini v sprednjem prekatu so znak aktivnega vnetja. Prosojnost prekatne vodke je lahko zmanjšana zaradi proteinov v sprednjem prekatu, takoimenovanega "flare-a". Pri oceni stopnje vnetja so nam lahko v pomoč IUSG (International Uveitis Study Group) smernice¹. Gre za standardizacijo nomenklature za klinično poročanje o uveitisih (Tabela 2,3,4).

Poznavanje morfologije keratičnih precipitativ nam olajša ločevanje granulomatoznega od negranulomatoznega uveitisa.

Za negranulomatozni uveitis so značilni predvsem drobni prahasti precipitativ (izgled zaprašenega roženičnega endotela). Pri hujših vnetjih lahko pride tudi do tvorbe fibrina ali hipopiona. Glede na potek in trajanje gre bolj za akutna in burna vnetja, ki navadno ne trajajo dlje od treh mesecev.

Za granulomatozni uveitis so značilni večji precipitativ. Glede na uveitično entiteto se lahko razlikujejo po velikosti in distribuciji (Tabela 5)

Iz histopatološkega vidika so keratoprecipitativ pri granulomatoznem uveitisu karakterizirani kot nodularni skupki epitelioidnih celic in celic velikank, ki so obdani z limfociti. Pri negranulomatoznem uveitisu pa so keratoprecipitativ razpršeni limfociti in plazmatke.

Kategorija	Oznaka vnetja	Opis
Začetek	Nenadni	
	Postopni	
Trajanje	Omejeno	< 3 mesece
	Perzistentno	> 3 mesece
Potek	Akutni	Nenadni začetek
		Omejeno trajanje
	Rekurentni	Ponavljajoče se omejene epizode ločene z obdobji neaktivnosti brez terapije več kot 3 mesece
	Kronični	Perzistentni uveitis z relapsi med katerimi je manj kot 3 mesece po ukinitvi terapije

Tabela 1: SUN delovna skupina: deskriptorji (oznaka vnetja) (1)

Ocena	Število celic v polju presvetlitve
0	< 1
0,5+	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-50
4+	< 50

Tabela 2: SUN delovna skupina: ocena celic v sprednjem prekatu¹

Ocena	Opis zamotnitve v sprednjem prekatu
0	Brez
1+	Blaga
2+	Zmerna (šarenica in leča jasni)
3+	Zmerna – huda (šarenica in leča megleni)
4+	Huda (fibrin v sprednjem prekatu)

Tabela 3: SUN delovna skupina: ocena eksudacije proteinov ("flare") v sprednjem prekatu¹

Oznaka aktivnosti	Definicija
Neaktivno	Celice: 0
Poslabšanje	povečanje stopnje vnetja za 2 koraka (celice v sprednjem prekatu, steklovini) ali iz 3+ na 4+
Izboljšanje	zmanjšanje stopnje vnetja za 2 koraka (celice v sprednjem prekatu, steklovini) ali iz 1+ na 0
Remisija	Neaktivnost za več ali enako kot za 3 mesece po prenehanju terapije

Tabela 4: SUN delovna skupina: oznaka aktivnosti vnetja¹

Tip granulomatoznih keratoprecipitativ	Sum na klinično entiteto
Majhni, zvezdasti, difuzno razpršeni	Fuchsov heterokromni uveitis
Majhni gravitacijski	CMV uveitis
Majhni do srednje veliki, keratouveitis, fokalno	HSV, VZV keratouveitis
Srednje veliki do veliki, gravitacijski	Sarkoidoza, TBC, Toksoplazmoza
Majhno število (2 -5), majhni, srednji in/ali veliki	Posner – Schlossman sindrom

Tabela 5: Tip granulomatoznih precipitativ in povezava z uveitičnimi entitetami

Diagnostika

Laboratorijske preiskave niso indicirane, kadar gre za **prvi zagon negranulomatoznega unilateralnega** anteriornega uveitisa brez hipopiona.

Laboratorijske preiskave pa so indicirane (mora biti izpolnjen vsaj eden od navedenih pogojev), kadar:

- gre za kronični ali rekurentni negranulomatozni anteriorni uveitis,
- bilateralni anteriorni uveitis,
- granulomatozni anteriorni uveitis,
- hipopion, intermediarni uveitis,
- posteriorni uveitis,
- panuveitis,
- skleritis,
- retinalni vaskulitis,
- sum na infekcijski uveitis,
- sum na neoplastični maščaradni sindrom¹⁹.

Pristop k diagnostiki negranulomatoznega in granulomatoznega anteriornega uveitisa je prikazan v Tabeli6.

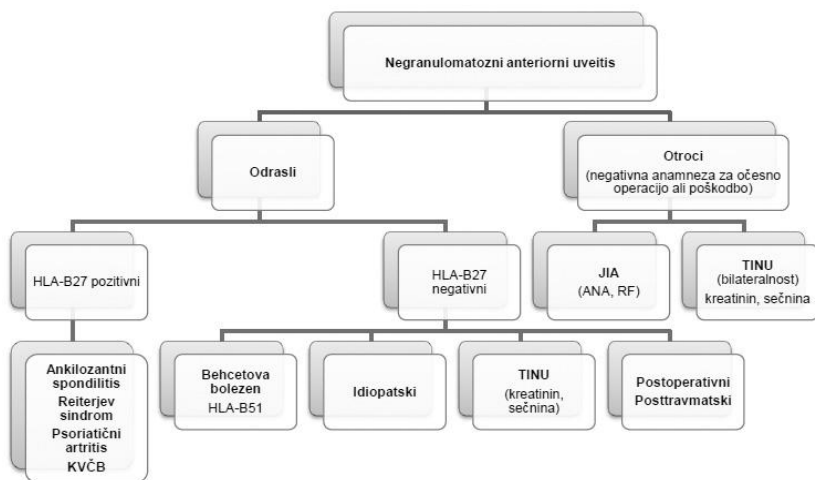
Tip vnetja	Značilnosti	Suspektno obolenje	Laboratorijski testi
Akutni/nenadeni začetek z zmerno do močno bolečino s fibrinsko blazinico ali hipopionom (unilateralno)	Artritis, bolečina v hrbtenici, gastrointestinalni ter genitourinarni simptomi	Seroneg. spondiloartropatije - ankilozantni spondilitis - reaktivni artritis - psoriatični artritis - kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB)	HLA – B27 Rtg sakroiliakalnih sklepov
	Aftozni ulkusi sluznic	Behcetova bolezen	HLA - B 51
	Postoperativno Postravmatsko	Infekcijski endoftalmitis	Vitrealna kultura Vitrektomija
	/	Idiopatsko	
Zmerno vnetje (zmerna bolečina, rdečina)	Povišan očesni pritisk, majhni do srednje veliki granulom. gravitacijski KP, atrofija šarenice, keratouveitis	HSV, VZV, CMV (herpetični uveitis)	Punkcija prekatne vodice (PCR)
	Nekazeozni granulomi v pljučih, bezkavkah, noduli po koži, temnopolti	Sarkoidoza	S-ACE RTGpc, CT hilusov Galij scintigrafija Lizocim Kalcij v urinu Biopsija
	Postravmatsko	Travmatski iritis	
	Povišan očesni pritisk	Glaukomatociklična kriza Herpetični iritis	
	Slab odziv na kortikosteroide	Sifilis	RPR, VDRL (spec.) FTA-ABS (nespec.)
	- Konjunktivitis, keratitis, episkleritis, Uveitis: srednje veliki granulomatozni KP, - Erythema migrans, zgodnja diseminirana oblika, pozna	Borelioza	Serologija: ELISA

	diseminirana oblika		
	Dispneja, kazeozni granulomi pljuč, bezgavk, mehkih organov, kosti	Tuberkuloza (TBC)	PPD (nespec.) QuantiFERON-TB Gold RTGpc, CT toraksa
	Uživanje surovega mesa, brazgotina poleg svežega fokusa horioretine	Toksoplazmoza	Serologija: ELISA
	/	Idiopatsko	
Kronično vnetje, minimalna bolečina in rdečina	A: Otroci, še posebej z artritidom B: Nefritis	A: JIA (Juvenilni idiopatski artritis) B: TINU sindrom (Tubulointersticijski nefritis in uveitis sindrom)	A: ANA, RF B: kreatinin, sečnina
	Difuzni zvezdasti keratoprecipitati, unilateralno, heterokromija	Fuchsov heterokromni uveitis	/
	Postoperativno	"Low grade" endoftalmitis Endoftalmitis zaradi IOL	Vitreálna kultura Vitrektomija
	/	Idiopatsko	

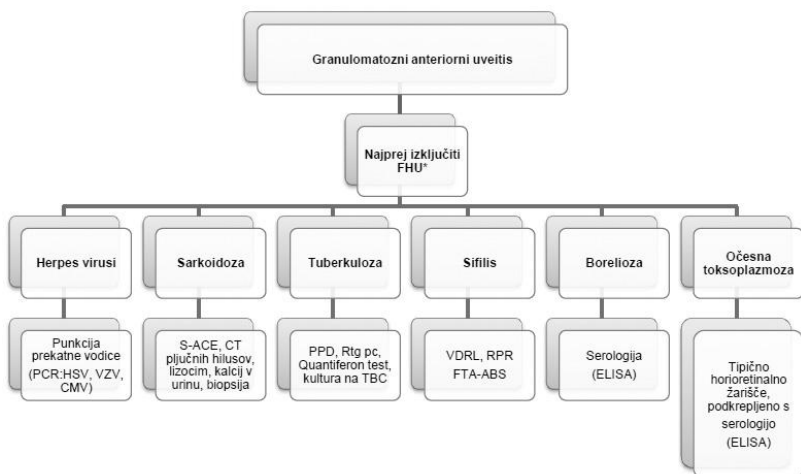
Tabela 6: Pristop k diagnostiki negranulomatoznega ter granulomatoznega anteriornega uveitisa¹⁹⁻²²

HLA/"Human leukocyte antigen"; HSV/Herpes virus (HSV1, HSV2); VZV/Varicella zoster virus; CMV/Citomegalovirus, PCR/"Polymerase chain reaction"; RPR/"Rapid plasma regain test"; VDRL/"Venereal disease research laboratory test"; KP/keratoprecipitati; S-ACE/"Serum angiotensin converting enzyme"; FTA-ABS/Fluorescent treponemal antibody absorption test; ELISA/"Enzyme-linked immunosorbent assay test"; PPD/"Purified protein derivative" skin test; QuantiFERON-TB Gold/krvni test za določitev okužbe z Mycobacterium

tuberculosis; ANA/"Antinuclear antibodies"; RF/"Rheumatoid factor"; IOL/umetna znotraj očesna leča



Diagnostični algoritem 1: pristop k diagnostiki anteriornega negranulomatoznega uveitisa³



Diagnostični algoritem 2: pristop k diagnostiki anteriornega granulomatoznega uveitisa³

* Smiselno je izključiti **Fuchsov heterokromni uveitis**, ki ima značilno klinično sliko: je večinoma unilateralen, značilni so majhni, zvezdasti ter difuzno razpršeni keratoprecipitati, heterokromija, posteriorna polarna katarakta, radiarne žile v zakotju.

Zdravljenje

Bolniki z anteriornim uveitisom in blago klinično sliko, ki nimajo posebnih komplikacij, ne potrebujejo obravnave pri specialistu za uveitis. Cilji zdravljenja so kontrola očesnega vnetja, preprečevanje izgube vidne funkcije ter zmanjševanje dolgoročnih zapletov zaradi vnetja in stranskih učinkov terapije. V večini primerov je zdravljenje konzervativno s topičnimi kortikosteroidi (zmanjševanje vnetja) ter cikloplegiki (preprečevanje posteriornih sinehij). Če gre za infekcijsko etiologijo, je na mestu uvedba sistemskega zdravljenja. Pri bolj zapletenih primerih, ko vnetja več ne moremo umiriti s topično terapijo, se poslužujemo bodisi konzervativnega zdravljenja (periokularne kortikosteroidne injekcije, oralni kortikosteroidi, imunomodulatorna zdravila) bodisi kirurškega zdravljenja (LIT pri bolnikih s posteriornimi sinehijami in iris bombe, operacija katarakte pri bolnikih, kjer je vnetje mirno vsaj 3 mesece). Najpogostejši zapleti zaradi zdravljenja so zaradi kortikosteroidov (povišan očesni pritisk, siva mrena), Najbolj pogosti zapleti zaradi vnetja pa so posteriorne sinehije, sekluzija zenice, glavkom, periferne anteriorne sinehije, siva mrena, cistoidni edem v rumeni pegi, nastanek epiretinalne membrane.

Kronični anteriorni uveitis (n=91)				
	Idiopatski (n=48)	Neidiopatski (n=18)	FHU* (n=25)	Skupno (n=91)
Posteriorna subkapsularna katarakta	9 (9,9%)	3 (3,3%)	7 (7,7%)	19 (20,9 %)
Posteriorne sinehije	15 (16,5%)	4 (4,4%)	0 (0%)	19 (20,9%)
Povišan očesni pritisk	10 (11,0%)	3 (3,3,%)	1 (1,1%)	14 (15,4%)
Stanjšanje nevroretinskega obroča papile	2 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,2%)
Cistoidni edem v rumeni pegi	0 (0%)	1 (1,1%)	0 (0%)	1 (1,1%)

*Fuchsov heterokromni uveitis

Tabela 8: klinični podatki, ki so jih zbrali na "Moorfields Eye Clinic" v obdobju med januarjem 1999 in junijem 2004 in zajemajo 68 pacientov (91oči) s kroničnim anteriornim uveitisom z najpogostejšimi zapleti. V vseh primerih je bilo vnetje aktivno več kot 3 mesece kljub terapiji.¹⁸

Zaključek

Z anteriornim uveitisom se v oftalmoloških ambulantah srečujemo pogosto. S sistematskim pristopom, ki temelji na dobri anamnezi in kliničnem pregledu, lahko pričakujemo diagnozo pri vsaj polovici primerov.² Tudi z ekonomskega vidika smo učinkovitejši, če k bolniku pristopamo usmerjeno, saj imajo nekatere uveitične entitete značilno klinično sliko. Tako se predvsem izognemo naročanju številnih preiskav po tipu izključevanja.

Literatura

- 1 Jabs DA, Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop
- 2 Current approach in diagnosis and management of anterior uveitis Rupesh V Agrawal, Somasheila Murthy, Virender Sangwan, and Jyotirmay Biswas Indian J Ophthalmol. 2010 Jan-Feb; 58(1): 11–19
- 3 Carl P Herbort. Appraisal, work-up and diagnosis of anterior uveitis: A practical approach
- 4 Hogan MJ, Kimura SJ, Thygeson P. Signs and symptoms of uveitis: 1: Anterior uveitis. Am J Ophthalmol. 1959;47:155–70
- 5 Weinberg RS. Anterior uveitis. Ophthalmol Clin North Am. 1993;6:23–8.
- 6 Schlaegel TF. Essentials of uveitis. Boston: 1969
- 7 Rothova A, Van Veenendaal W, Linssen AGlasius E, Kijlstra A, de jong P. Clinical features of acute anterior uveitis. Am J Ophthalmol. 1987;103:137–45
- 8 Das D, Biswas J, Ganesh SK. Pattern of uveitis in referral uveitis clinic in India. Int Ophthalmol. 1995;43:117–21
- 9 Benezra D, Ohno S, Seechi AG, Alio JL. Anterior segment intraocular inflammation Guidelines. Dunitz M. 2000:3–21
- 10 Dua HS, Dick AD, Watson NJ, Forrester JV. A spectrum of clinical signs in anterior uveitis. Eye. 1993;7:68–73
- 11 Benezra D, Forrester JV, Nussenblatt RB, Tabbara K, Timonen P. Uveitis scoring System. Berlin: Springer – Verlag; 1991. pp. 1–13
- 12 Benezra D, Ohno S, Seechi AG, Alio JL. Anterior segment intraocular inflammation Guidelines. London: Martin Dunitz; 2000. pp. 29–37
- 13 Henderly DE, Genstler AJ, Smith RE. Changing patterns of uveitis. Am J Ophthalmol. 1987;103:131–6
- 14 Schlaegel TF, O'Connor GR. Current aspects of uveitis: General considerations. Int Ophthalmol Clin. 1977;17:1–42

- 15 Heiden D, Nozik RA. A systematic approach to uveitis diagnosis. *Ophthalmol Clin North Am.* 1993;6:13–22
- 16 Pavesio CE, Nozik RA. Anterior and intermediate uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 1990;30:244–51
- 17 Mackensen F, Smith JR, Rosenbaum JT. Enhanced recognition, treatment and prognosis of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Ophthalmology.* 2007;114:995–9
- 18 Menezo V, Lightman S. The development of complications in patients with chronic anterior uveitis. *AmJ of ophthalmology;* 2005; Volume 139; Issue 6; 988-992
- 19 AAO, Focal Points: Diagnosis and management of anterior uveitis, Module #1, 2002, p. 6
- 20 AAO, Basic and clinical science course. Section 9: Intraocular inflammation and uveitis, 2010 -2011
- 21 Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D. Acute anterior uveitis and HLA – B27. *Surv Ophthalmol* 2005; 50:364-88
- 22 Practicing ophthalmologists curriculum uveitis, AAO 2011-2013

OSNOVNA SLIKOVNA DIAGNOSTIKA PRI UVEITISU

Polona Jaki Mekjavić

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Uvod

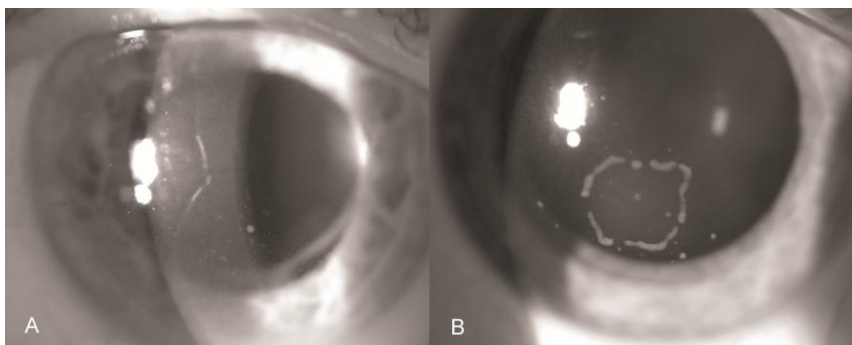
Pri bolniku z uveitisom s slikovno diagnostiko dobimo podatke za postavitev diagnoze in za zdravljenje. Z različnimi tehnikami si prikažemo spremembe v očeh, si razložimo spremembe v vidni funkciji, aktivnost in razširjenost bolezni, ugotovimo strukturne zaplete bolezni in spremljamo potek bolezni oz. učinek zdravljenja. Z novejšimi slikovnimi diagnostičnimi preiskavami si na podlagi morfoloških sprememb lažje razložimo patološke mehanizme bolezni.

V pripevku so opisane slikovne diagnostične preiskave, ki se pogosto uporabljajo pri bolniku z uveitisom, kot so fotografija s špranjsko svetilko, barvna fotografija očesnega ozadja, fluoresceinska angiografija, angiografija z indocianin zelenim, ultrazvok očesa, optična koherenčna tomografija, avtofluorescenca očesnega ozadja in radiološke preiskave.

Fotografija s špransko svetilko

S špransko svetilko (biomikroskopom) si do 40-krat povečano prikažemo strukture sprednjega segmenta očesa. Pri tem lahko spreminjamo velikost in obliko snopa svetlobe, uporabljamo možnost različnih tehnik osvetlitve (tangencialno, retroiluminacija...), da bolje prikažemo subtilne spremembe, ki jih s fotografijo lahko tudi dokumentiramo.

Prikažemo si vrsto, lego in število precipitativ na roženici, brazgotine v roženici in šarenici, vozličke, atrofije, zarastline na šarenici, vnetne celice, fibrin in hipopion v prekatu (*Slika 1*).

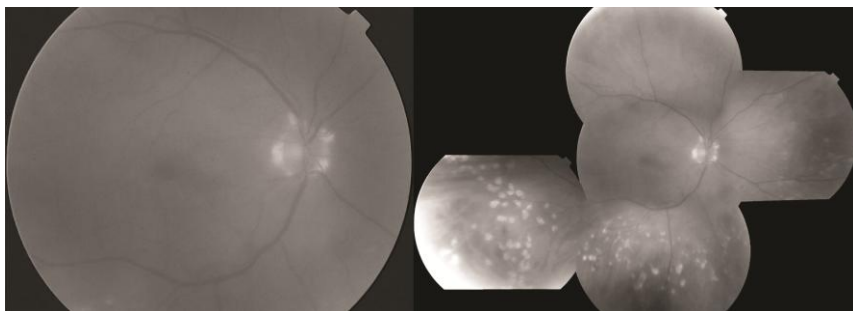


Slika 1. Fotografija s špransko svetilko. Granulomski precipitativ na endoteliju roženice.

Barvna fotografija očesnega ozadja (FF)

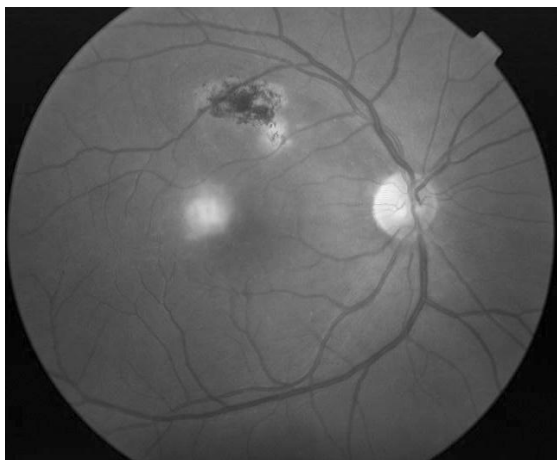
Sedaj uporabljamo digitalno fotografijo očesnega ozadja, ki omogoča enostavno shranjevanje in dostopnost posnetkov.¹ Slika zajame različen kot (20, 35, 50 stopinj) in

s tem različne podrobnosti na ozadju. Ustvarimo lahko tudi t.i. sestavljen posnetek, s katerim si naenkrat prikažemo veliko področje očesnega ozadja in s tem razširjenost sprememb na periferni del očesnega ozadja (*Slika 2*). V ta namen se uporabljajo tudi t.i. širokokotne kamere s katerimi z enim samim posnetkom prikažemo 120-stopinjsko področje.



Slika 2. Fotografija očesnega ozadja (FF) bolnika z multifokalnim horioiditisom. Slika lahko zajema različen kot in s tem različne podrobnosti na ozadju. S sliko s kotom 50 stopinj lahko prikažemo zadajšnji pol (levo), na sestavljenem posnetku pa naenkrat prikažemo večje področje očesnega ozadja in tako tudi razširjenost sprememb (desno).

Z barvno fotografijo dokumentiramo spremembe na očesnem ozadju – na vidnem živcu, mrežnici in žilnici. Služi nam lahko tudi kot izhodno stanje za opredelitev razširjenosti bolezni, ugotavljanje napredovanja in učinkov zdravljenja. Včasih, kot npr. pri retinitisu zaradi toksoplazme, barvna fotografija očesnega ozadja zadostuje za postavitev diagnoze (*Slika 3*).

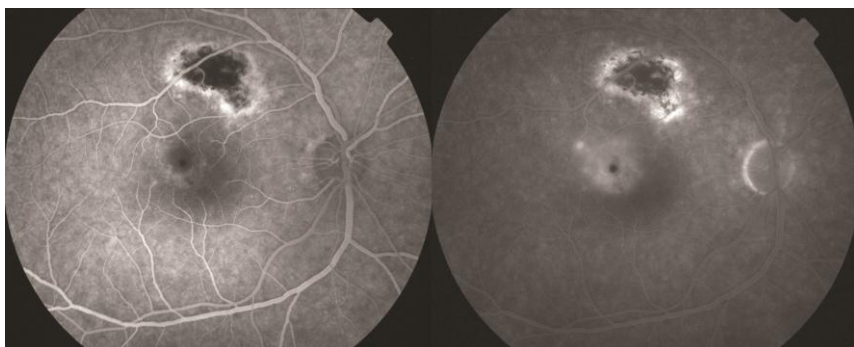


Slika 3. Fotografija očesnega ozadja bolnika z retinitisom zaradi toksoplazme. V temporalnem delu makule je sveže vnetno žarišče in pod zgornjim žilnim lokom stara pigmentirana brazgotina.

Fluoresceinska angiografija (FA)

Je invazivna metoda, pri kateri uporabljamo barvilo natrijev fluorescein in kamero z ustreznimi filtri. Natrijev fluorescein ima absorpcijsko svetlobo 465 do 490 nm in ekscitacijsko 520 do 530 nm. Barvilo injiciramo v periferno veno na roki, po 24 urah se večina barvila izloči z urinom. 10 do 15 sekund po injiciranju se barvilo najprej pojavi v žilah žilnice in na papili vidnega živca, nekaj sekund kasneje se vidi v žilah mrežnice: najprej v centralni mrežnični arteriji, nato v prekapilarnih arteriolah, kapilah, postkapilarnih venulah in nato v centralni mrežnični veni. Temu sledi recirkulacijska faza in po 10 minutah se večina barvila izplavi iz žil

mrežnice in žilnice. Spremembe opisujemo kot hiperfluorescence in hipofluorescence. Hiperfluorescence so lahko posledica spuščanja, kopičenja, barvanja ali prepuščanja zaradi defekta v pigmentnem epiteliju. Hipofluorescence se vidijo zaradi defektov polnjenja ali kot posledica blokiranja zaradi spredajležečih sprememb (kri, eksudati, skupki pigmenta).



Slika 4. Fluoresceinska angiografija vnetnega žarišča. Sveže vnetno žarišče v temporalnem delu makule je sprva hipofluorescentno (levo), v poznih fazah postane hiperfluorescentno in spušča barvilo zaradi okvarjene krvnomrežnične bariere (desno). Stara brazgotina pod zgornjim žilnim lokom s časom pomembno ne spreminja svoje fluorescence.

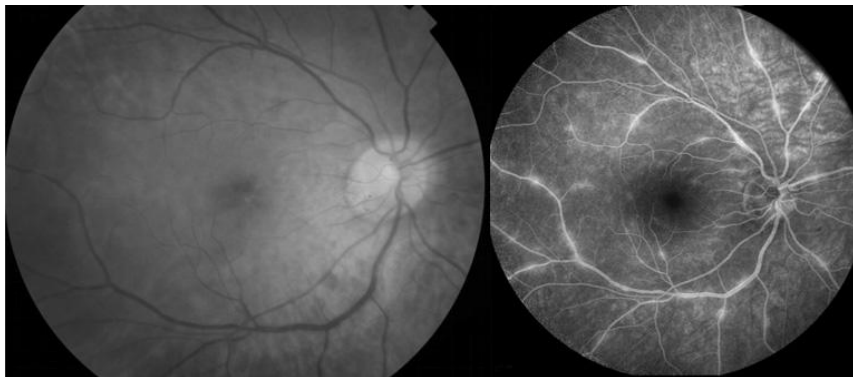
Sveža žarišča so običajno v zgodnjih fazah hipofluorescentna in v poznih hiperfluorescentna.² (Slika 4) Pri cistoidnem makularnem edemu (CME) so v zgodnjih fazah kapilare v makuli telengiektatično razširjene, v poznih fazah pa je izrazito kopičenje barvila v cistah, ki se radiarno

širijo iz foveole in izstopajo iz temnejše podlage, saj se v poznih fazah barvilo že izpere iz žil mrežnice in žilnice. (Slika 5). Pogosto je pri uveitisu spuščanje barvila iz vnetno spremenjenih kapilar na papili, t.i. vroča papila (Slika 5).



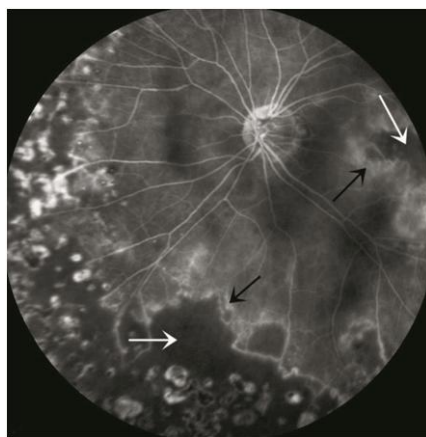
Slika 5. Fluoresceinska angiografija cistoidnega makularnega edema (CME). V zgodnjih fazah so kapilare v makuli telangiektatično razširjene (levo), v poznih fazah se barvilo nakopiči v cistah, ki se radiarno širijo iz centra makule (desno). V poznih fazah se obarva papila vidnega živca, t.i. "hot disc" (desno).

Kadar so vnete mrežnične žile (pri sarkoidozi, lupusu, sifilisu), je vidno spuščanje barvila in segmentno barvanje stene žil. Natančno lahko opredelimo, ali so prizadete arteriole, venule ali je prizadetost obeh vrst žil (Slika 6). Pri dlje trajajočih uveitih pride do povečanja fovealnega avaskularnega dela (FAZ), kar dobro prikažemo s FA.



Slika 6. Fotografija očesnega ozadja (levo) in fluoresceinska angiografija (desno) bolnice s spremembami na žilah pri vnetju zaradi sarkoidoze. Na angiogramu se vidi prizadetost ven, saj spuščajo barvilo in segmentno se obarvajo njihove stene.

Prikažemo tudi zapore mrežničnih žil na periferiji, kar pogosto spremlja spuščanje barvila iz telangiektatično razširjenih kapilar na meji med prekrvavljenimi in neprekrvavljenimi deli mrežnice (Slika 7).



Slika 7. Fluoresceinska angiografija perifernega dela očesa. Predeli brez kapilar mrežnice so temnejši (svetli puščici) kot

prekrvavljeni deli mrežnice; razširjene kapilare na meji puščajo barvilo (temni puščici). Predeli brez kapilar so periferno prekriti z laserskimi pečati.

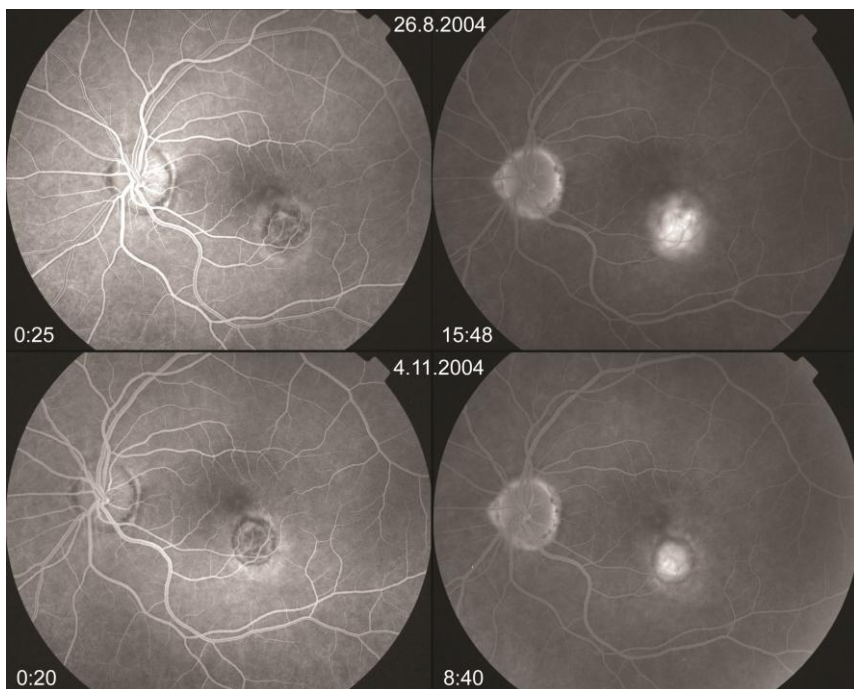
Zaradi periferne ishemije mrežnice lahko pride do tvorbe novih žil – neovaskularizacije na papili ali drugod po ozadju; te novonastale žile že v zgodnjih fazah izrazito spuščajo barvilo (*Slika 8*), v poznih fazah pa se iz njih obarva steklovina, ki tako zastira vidljivost ozadja.



Slika 8. Fluoresceinska angiografija novonastalih žil. Zaradi ishemije (periferno) nastanejo nove žile, ki že v zgodnjih fazah izrazito spuščajo barvilo.

Pri starih žilničnih brazgotinah se sprva barva periferni del, ob normalni žilnici, kasneje se barvanje razširi v center brazgotine, velikost se ne spremeni. Ob starih brazgotinah lahko nastane žilnična (horoidalna) neovaskularna

membrana (CNV), ki se že v začetku barva v centru, s časom pridobiva intenziteto in velikost zaradi spuščanja barvila in barvanja okolnega seroznega odstopa (Slika 9). S FA lahko ločimo aktivno CNV od neaktivne brazgotine, saj prva v poznih fazah spušča barvilo, povečuje se obseg hiperfluorescence, slednja pa barvilo le intenzivno nakopiči.

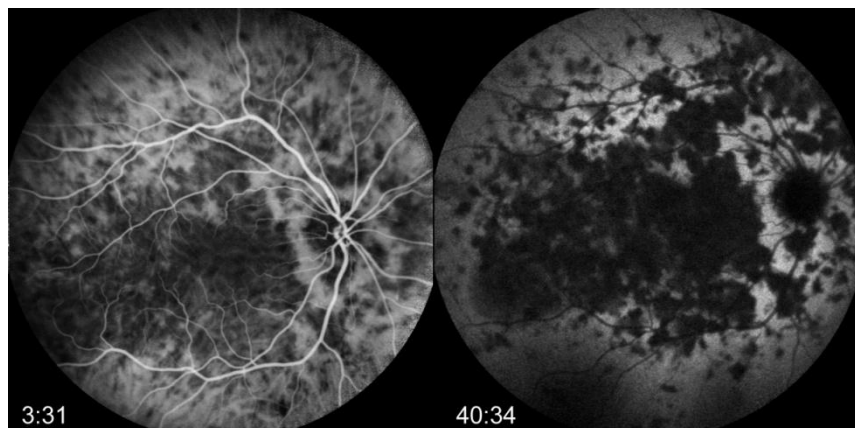


Slika 9. Fluoresceinska angiografija žilnične (horoidalne) neovaskularizacije (CNV) pri bolnici s sumom na histoplazmozni sindrom (POHS). Sveža CNV se prikaže že v zgodnjih fazah (levo desno), do poznih faz izrazito pridobi intenzivnost fluorescence in velikost (zgoraj desno). Brazgotina, ki ostane po zdravljenju, v poznih fazah nakopiči barvilo, njena velikost ostane enaka, kot je v zgodnjih fazah (spodaj).

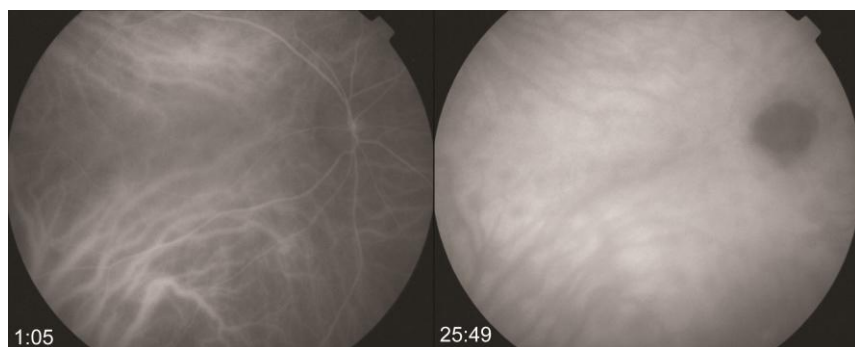
Angiografija z indocianin zelenim (ICGA)

Uporabljamo trikarbocianinsko zeleno barvilo, ki absorbira svetlobo 795 nm in emitira 850 nm, torej blizu infrardeče. Omogoča, da se vidi fluorescenco v žilnici skozi pigmentni epitelij (RPE), kot tudi skozi kri in maščobe. Iz krvi se hitro izloči, po pol ure, skozi jetra z žolčnikom. Barvilo se v krvi veže na velike beljakovine in zato le počasi prehaja skozi normalno fenestrirane žilnične žile in postopno impregnira žilnico. Pri angiografiji z indocianin zelenim opazujemo predvsem v srednjih fazah, po nekaj minutah, in v poznih fazah, po 20-30 minutah. Vnetne spremembe v žilnici vplivajo na impregnacijo žilnice z barvilom. Zmanjšana ali odsotna fluorescenca je odraz zmanjšane pretočnosti žil v žilnici ali motene difuzije barvila zaradi prisotnosti vnetnih žarišč.³ Hipofluorescenca je prisotna že v zgodnjih fazah, če so vnetne spremembe v celi debelini strome žilnice, ostane še v poznih fazah. Hiperfluorescenca je difuzna, če je posledica povečanega spuščanja iz večjih vnetno spremenjenih žil, pri granulaomatoznem vnetju pa se lahko prikažejo številne fokalne hiperfluorescence.

Vnetne spremembe predvsem v sloju manjših žilničnih žil (sindromi belih pik) se kažejo kot hipofluorescence v srednjih in v poznih fazah (*Slika 10*). Bolj difuzno vnetje globljih plasti žilnice (tuberkuloza, birdshot, simpatetična oftalmija, VKH, posteriorni skleritis) se kaže s poznim spuščanjem barvila oz. difuzno hiperfluorescenco.⁴ (*Slika 11*)



Slika 10. Angiografija z indocianin zelenim pri bolniku s sindromom belih pik ("white-dots syndrome"). Številne zlate lezije so hipofluorescentne že na začetku (levo) in ostanejo hipofluorescentne ves čas preiskave (desno pozna faza).

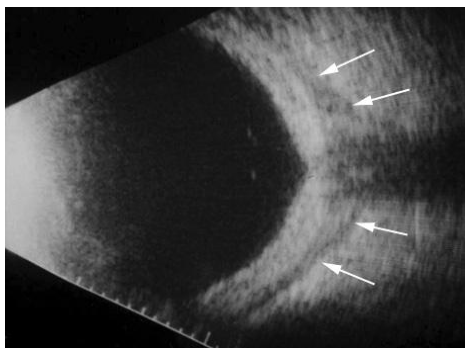


Slika 11. Angiografija z indocianin zelenim pokaže, da so vnetno spremenjene velike žile žilnice, saj je žilnica v poznih fazah difuzno hiperfluorescentna (desno).

Ultrazvok B-scan (UZ)

Je neinvazivna dinamična slikovna preiskava, uporabljamo kontaktno sondo s frekvenco od 7,5 do 15 MHz.

UZ je uporaben predvsem takrat, ko je zaradi motnjav v optičnih medijih onemogočen oftalmoskopski pregled očesnega ozadja - pri uveitisu zaradi npr. hifeme, hipopiona, ozke zenice zaradi sinehij in membrane, katarakte, goste eksudacije vnetnic ali fibrina v steklovino. Z UZ si lahko prikažemo tudi zadnjo očesno steno in tako debelino sklere, tekočino ob zadnji očesni steni, t.i. "T-znak", kar je značilno pri posterjornem skleritisu.⁵ (Slika 12)



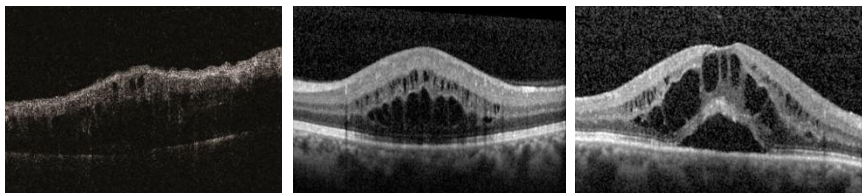
Slika 12. Ultrazvok očesa pri bolniku s posteriornim skleritisom. Zadebeljena je zadnja očesna stena. Tekočina ob njej in ob vidnem živcu se pokaže kot temna špranja (puščica), t.i. T-znak.

Uporabljamo tudi sondo z višjo frekvenco, 40 MHz pri UBM (ultrazvočna biomikroskopija) za prikaz sprednjega segmenta, ciliarnega telesa in predela pars plana.⁶

Optična koherentna tomografija (OCT)

OCT postaja v oftalmologiji zanesljiva in nujna preiskovalna tehnika. Je neinvazivna preiskava, hitro izvedljiva, dobro ponovljiva, za bolnika nezahtevna in z novejšimi aparati (SD-OCT) ima ločljivost nekaj mikronov. Uporablja se za ugotavljanje in za spremljanje sprememb na očesnem ozadju.⁷

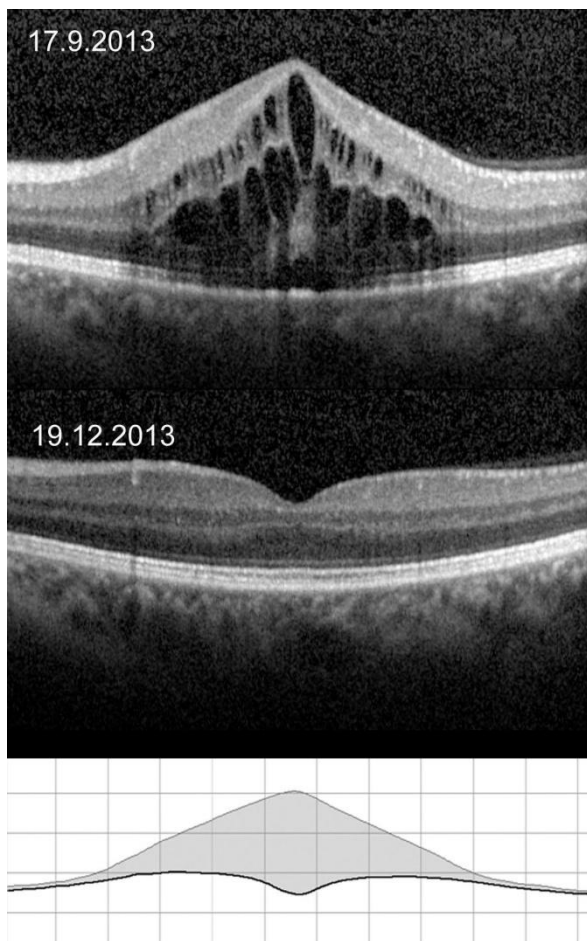
Z OCT dobimo sliko posameznih mrežničnih plasti v preseku in prikažemo vitreoretinalni stik. Z OCT lahko merimo debelino mrežnice in ugotovimo prisotnost epiretinalne membrane ali edema v makuli (ME), kar je najpogostejši vzrok slabšega vida pri bolnikih z uveitisom.⁸ ME se lahko kaže kot difuzni edem (debelejša mrežnica in spremenjene retinalne plasti), kot cistični edem (dobro definirane intraretinalne ciste), določimo lahko tudi prisotnost subretinalnega edema (odstop nevrosenzornega dela mrežnice od RPE).⁹ (Slike 13)



Slika 13. Optična koherentna tomografija (OCT) različnih vrst makularnega edema: difuzni edem (levo), cistoidni edem (v sredini) s seroznim odstopom mrežnice (desno).

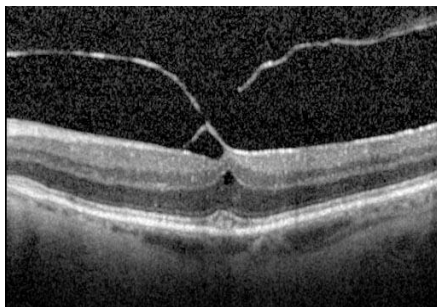
Za ugotavljanje prisotnosti ME pri uveitisu je OCT zelo občutljiva in specifična metoda, povedna je tudi pri nekoliko motnih optičnih medijih, npr. pri vitritisu ali asteroidni hialozi,

ki sicer močno otežijo klinično oceno prisotnosti ME. Z merjenjem debeline edema lahko tudi kvantitativno spremljamo učinek zdravljenja.¹⁰ (Slika 14)



Slika 14. Optična koherentna tomografija (OCT) makule omogoča spremljanje točno določenega preseka mrežnice v različnih časovnih obdobjih. Cistoidni makularni edem (zgoraj) se je po zdravljenju (v sredini) v celoti resorbiral.

Opazujemo vitreoretinalni stik in tako vidimo prisotnost epiretinalne membrane, vitreomakularne trakcije. (Slika 15)



Slika 15. Optična koherentna tomografija (OCT) vitreomakularnega stika. Prisotna je epiretinalna membrana in vitreomakularna trakcija.

S tehniko EDI (enhanced depth imaging) prikažemo strukture pod RPE, Sattlerjevo in Hallerjevo plast žilnice in lako merimo debelino žilnice; pri aktivnem granulomatoznem vnetju je žilnica zadebeljena.¹¹ (Slika 16)



Slika 16. Optična koherentna tomografija (OCT) s tehniko EDI. Poleg mrežnice se dobro prikaže tudi žilnica do beločnice. Žilnica je zaradi vnetja zadebeljena, v njej lahko ločimo Sattlerjevo (temna puščica) in Hallerjevo (svetla puščica) plast.

Pri številnih posteriornih uveitisih (birdshot, MEWDS, APPME) so na OCT vidne nepravilnosti v zunanjih plasteh mrežnice, predvsem v stiku zunanjih in notranjih delov fotoreceptorjev (IS/OS sloj); po zdravljenju se ta sloj lahko ponovno vzpostavi.^{12,13} Z OCT lahko prikažemo tudi atrofijo v makuli. Pogosta komplikacija je pojav žilnične (horioidalne) neovaskularizacije (CNV), ki je pri uveitisu običajno klasična (tip 2 po Gassu), zato jo vidimo kot vretenasto višjereflektivno zadebelitev nad RPE in ob njej optično čisto špranjo subretinalne tekočine; da ločimo aktivno CNV od neaktivne brazgotine, je sicer potrebna angiografija, je pa OCT zelo uporabna metoda za ugotavljanje učinka zdravljenja.⁴

Nova tehnologija, t.i. swept-source OCT, uporablja daljše valovne dolžine (1200 nm), s tem omogoča boljšo penetracijo v žilnico in v istem posnetku še bolje prikaže intraretinalne in intrahoroidalne mikrostrukture.

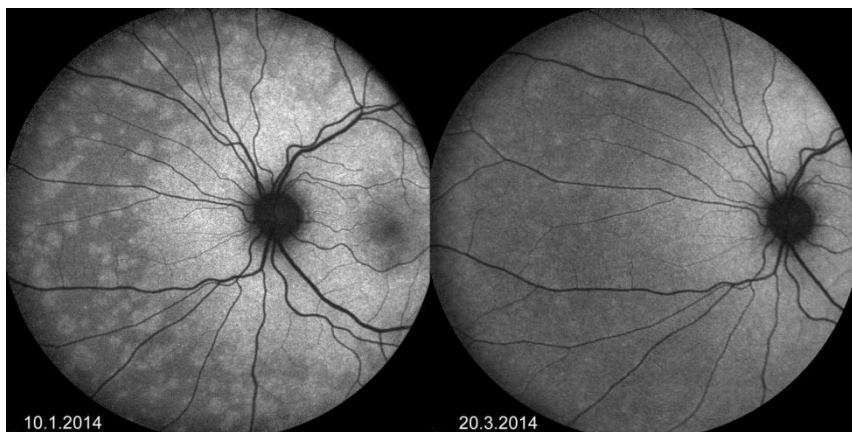
Avtofluorescenca očesnega ozadja (FAF)

Ta neinvazivna metoda izkorišča intrinzično lasnost lipofuscina v RPE, da po ekscitaciji s svetlobo kratke do srednje valovne dolžine fluoresceira. Pri FAF sedaj uporabljamo laserski oftalmoskop (SLO – scanning laser ophthalmoscopy).

Opazujemo spremembe v normalni AF očesnega ozadja, ki se kažejo kot povečana (hiperavtofluorescence) ali zmanjšana (hipoavtofluorescence) AF.

Hiperavtofluorescence so posledica povečanega nalaganja lipofuscina. Do tega pride zaradi degenerativnih sprememb ali oksidativnega stresa fotoreceptorjev in RPE, kot je to v akutni fazi vnetja. Hipoavtofluorescence nastanejo zaradi propada celic RPE in jih vidimo v predelih atrofije RPE ali nad fibrozo.¹⁴

Pri bolnikih z uveitisom je FAF potencialno bolj občutljiva metoda kot FF, saj se z njo prikažejo tudi bolj subtilne lezije. (slika 17) Primerna je za spremljanje napredovanja bolezni in učinkov zdravljenja, saj obstaja korelacija med spremembo AF in vidno ostrino.¹⁵



Slika 17. Avtofluorescenca očesnega ozadja (AF) pri bolniku z MEWDS (multiple evanescent white dot syndrome). Številne drobne slabo omejene hiperavtofluorescentne spremembe pri bolniku z aktivnim vnetjem (levo) s časom, ko se vnetje pozdravi, spontano izginejo (desno).

Radiološke preiskave

Nujno potrebne so za diagnostiko sistemskih bolezni pri bolnikih z uveitisom kot tudi pri odločanju o zdravljenju teh bolnikov.

RTG pc se rutinsko uporablja pri začetnem testiranju kot presejalna preiskava za sarkoidozo (hilarne bezgavke) in tuberkulozo (intersticijske spremembe), saj je lažje dostopen in bolnika izpostavi manjšemu sevanju, lahko pa s to preiskavo spregledamo subtilnejše spremembe. Pri bolnikih z večjim sumom na sarkoidozo ali okužbo pljuč uporabljamo CT, tudi CT s kontrastom.¹⁶

Če postavimo sum na multiplo sklerozo pri bolniku z intermediarnim uveitisom, z magnetno resonance (MRI) glave iščemo demielinizacijske spremembe v možganovini. MRI glave nam pri bolnikih z APMPPE pokaže morebitno prisotnost vaskulitisa v centralnem živčevju. Pri optični nevropatiji z MRI orbite (s kontrastom) ločimo infiltrativne spremembame optičnega živca od vnetnih.

Zaključek

Pri bolniku z uveitisom uporabljamo različne slikovne diagnostične metode, ki se med seboj dopolnjujejo. Potrebne so tako za postavitev prave diagnoze, kot tudi za stopnjo aktivnosti bolezni in opredelitev vrste zdravljenja. Uporabljamo jih pri spremljanju poteka bolezni, ugotavljanju

učinka zdravljenja, zapletov uveitisa in končnih posledic. S slikovno diagnostiko si lahko razložimo vzrok za spremembo vidne funkcije. Z novejšimi metodami pa tudi dobivamo vse več podatkov, iz katerih lahko sklepamo o patofiziološkem mehanizmu posamezne vrste uveitisa.

Zahvala

Slike so iz arhiva Očesne klinike Ljubljana. Pripravila jih je Barbara Klemenc, oftalmološka fotografinja, za kar se ji iskreno zahvaljujem.

Literatura

- 1 Yannuzzi LA, Ober MD, Slakter JS et al. Ophthalmic fundus imaging: today and beyond. Am J Ophthalmol 2004; 137(3), 511-24.
- 2 Quillen DA, Davis JB, Gottlieb JL et al. The white dot syndrome. Am J Ophthalmol 2004; 137, 538-50.
- 3 Stenga PE, Lim JI, Hamilton P. Indocyanine green angiography in chorioretinal diseases: indications and interpretation: an evidence-based update. Ophthalmology 2003; 110(1), 15-21.
- 4 Ciardella AP, Prall FR, Borodoker N, Cunningham ET. Imaging techniques for posterior uveitis. Curr Opin Ophthalmol 2004; 15(6), 519-30.
- 5 Munk P, Nicolle D, Downey D, Velet AD, McKeoun M. Posterior scleritis: ultrasound and clinical findings. Can J Ophthalmol 1993; 28, 177-80.

- 6 Tran VT, LeHoang P, Herborn CP. Value of high-frequency ultrasound biomicroscopy in uveitis. *Eye* 2001; 15, 23-30.
- 7 Huang D, Swanson EA, Lin CP et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254, 1178-81.
- 8 Nazari H, Dustin L, Heussen FM, Sadda S, Rao NA. Morphometric spectral domain optical coherence tomography features of epiretinal membrane correlate with visual acuity in patients with uveitis. *Am J Ophthalmol* 2012; 154(1), 78-86.
- 9 Markomichelakis NN, Halkiadakis I, Pantelia E et al. patterns of macular edema in patients with uveitis: quantitative and qualitative assessment using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2004; 111(5), 946-53.
- 10 Kim SJ. The role of imaging in the diagnosis and management of uveitis. *Expert Rev Ophthalmol* 2010; 5(5): 699-713.
- 11 Mrejen S, Spaide RF. Optical coherence tomography: Imaging of the choroid and beyond. *Surv Ophthalmol* 2013; 58, 387-429.
- 12 Witkin AJ, Shah R, Garg SJ. Optical coherence tomography and fundus autofluorescence imaging in uveitis. *Expert Rev Ophthalmol* 2013; 8 (1), 89-99.
- 13 Forooghian F, Gulati N, Jabs DA. Restoration of retinal architecture following systemic immunosuppression in birdshot chorioretinopathy. *Ocul Immunol Inflamm* 2010; 18(6), 470-1.
- 14 Witkin AJ, Duker JS, Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS. Ultrahigh resolution optical coherence tomography of birdshot retinochoroidopathy. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(12), 1660-1.
- 15 Yeh S, Forooghiani F, Wong WR et al. Fundus autofluorescence imaging of the white dot syndromes. *Arch Ophthalmol* 2010; 128(1), 46-56.
- 16 Nunes H, Brillet PY, Valeye D, Brauner MW, Wells AU. Imaging in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28(1), 102-20.

HERPETIČNE OKUŽBE IN UVEITIS

Aleksandra Kraut

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Virusi herpes družine so navzoči povsod po svetu. So zelo dobro prilagojeni patogeni, razvijejo latentno infekcijo primarno v senzornih ganglijih in kasneje ponavljajoče okužbe. Med njimi sta najpogostejša herpes simpleks virus in varičela zoster virus, povzročita lahko različne bolezni na očeh, s širokim spektrom kliničnih manifestacij. Diagnoza očesne bolezni je klinična, v nejasnih ali težkih primerih uveitisa se lahko povzročitelja okužbe identificira z analizo prekatne vodke ali steklovine. Zdravljenje se mora začeti čim prej, lokalno in sistemsko, traja glede na naravo obolenja v nekaterih primerih zelo dolgo. Protivirusna zdravila (aciclovir, valaciclovir, foskarnet, ganciklovir, valganciklovir) so kar učinkovita in kortikosteroidi so neobhodno potrebni za umiritev vnetja, preprečitev brazgotinjenja in ozdravitev očese herpetične bolezni.

Uvod

Družina Herpes virusov, ki povzročajo okužbe na očeh so Herpes simplex virus tip 1 in 2 (HSV), Varičela-zoster virus (VZV), Citomegalovirus (CMV) in Epstein Barr virus (EBV). Oftalmologi, ki se rutinsko ne ukvarjajo s herpetično očesno boleznijo, razen herpetičnega keratitisa, včasih težko

razpoznajo in razložijo znotrajočasne manifestacije teh okužb, kar pa je v praksi zelo pomembno, saj le s pravočasno diagnozo in ustreznim zdravljenjem ohranimo vid.

Okužbe žilnice s herpes virusi se lahko manifestirajo na različne načine, najpogosteje kot: herpetični keratouveitis, herpetični iritis, oftalmični herpes zoster z uveitisom in akutno retinalno nekrozo.¹⁻²

Herpetični keratouveitis/iritis

Anteriorni uveitisi so relativno pogosta obolenja, večino etiološko ne pojasnimo, znane so povezave z sistemskimi avtoimunskimi stanji, kot so seronegativne spondiloartropatije (ankilozantni spondilitis, psoriatični artritis, Reiterjev sindrom in vnetna črevesna bolezen z ekstraintestinalno prizadetostjo), in se kažejo kot akutni ponavljajoči anteriorni uveitisi. Druga avtoimunska stanja z anteriornim uveitisom so še Behçetova bolezen, sarkoidoza in juvenilni idiopatski artritis.

Med infekcijskimi vzroki za anteriorni uveitis so pogosto herpes skupina virusov, največ HSV.

Epidemiologija

HSV je najbolj razširjen virus med ljudmi po svetu, naravni rezervoar so ljudje. Do 5 leta starosti se okuži 65% otrok.²

Etiopatogeneza

Očesno herpetično bolezen povzroča običajno HSV-1 (očesni), le redko HSV-2 (genitalni). Nalezljivi so tekočina v mehurčkih herpesa, slina in vaginalni izloček².

Vir okužbe s herpesom so otroci s primarno boleznijo, odrasli z recidivom bolezni in odrasli asimptomatski prenašalci. Prenos je navadno s kapljicami slin ali z neposrednim kontaktom z usti in 3 do 9 dni kasneje sledi klinična slika primarne okužbe herpesa, navadno okrog ust. Virus se potem naseli v latentnem stanju v senzornih ganglijah (trigeminus) in avtonomnem živčevju (simpaticus). Glavni vir virusa za ponovitev bolezni na očeh je trigeminalni ganglij.

Latenca je neko statično ali tleče dinamično stanje v ganglijah in roženici, ki se še iz neznanih vzrokov spremeni v reaktivacijo; najprej pride do masovne tvorbe RNA (antisense RNA), sledi kaskada dogodkov in končno tvorba virusnih polipeptidov in infektivnih virionov. Latenca in reaktivacija virusa je zmožnost in značilnost za vse viruse herpes skupine. ²

Primarna okužba herpesa na očeh je redka, izgleda kot folikularni konjunktivitis ali keratokonjunktivitis, s periokularnim izpuščajem z mehurčki in povečanimi preaurikularnimi bezgavkami. Pri novorojencih je izjemno redek, ker so v maternici in 6 mesecev kasneje zaščiteni z materinimi protitelesi.

Ponavljajoči očesni herpes nastane pri ljudeh s prisotno celično in humoralno imunostjo proti virusu. Klinično se kaže v različnih oblikah: blefarokonjunktivitis, episkleritis in

skleritis, na roženici kot epitelni herpetični keratitis (dendritika), razjeda na roženici (kot okužba ali metaherpes/trofična oblika), stromalni keratitis, virusni nekrozantni keratitis, intersticijski keratitis z imunskim obročem in limbalnim vaskulitisom, disciformni keratitis, endotelitis in iridociklitis s trabekulitisom. ²

Vnetna reakcija (iritis) je deloma posledica neposredne okužbe z virusom herpesa, deloma imunske reakcije na virus, ali pa se sproži avtoimunska reakcija zaradi molekularne mimikrije; beljakovina herpesa UL6 je podobna beljakovini roženice. ³

Klinična slika

Klinična slika akutnega herpetičnega keratouveitisa ali iritisa je podobna, kot so slike pri drugih anteriornih uveitisih, navadno pa spremlja herpetični stromalni keratitis, le redko se pojavi kot izolirani iritis, a bolnik pove, da se je že zdravil zaradi dendritičnega keratitisa.

Simptomi. Oko postane rdeče, občutljivo je na svetlobo, lahko zelo boli in poslabša se vid.

Znaki. So podobni, kot pri drugih akutnih anteriornih uveitisih, a ima značilnosti, ki nam dajo pomisliti na herpes. Obolenje je unilateralno in se ponavlja na istem očesu, precipitati so difuzno posejani po roženici, lahko so majhni ali veliki. V akutni fazi je dostikrat povišan očesni pritisk zaradi trabekulitisa. V roženici so vidne nubekule ali makule, znižana senzibiliteta roženice, prisotna je lahko

sektorska atrofija šarenice in posteriorne sinehije, zenica je lahko široka, brez rabe midriatika.

HSV anteriorni uveitis se lahko razpozna, če ima bolnik klasično bolezen roženice, sicer težko, če ni anamnetičnih podatkov o zdravljenju herpetičnega keratitisa ali vidnih brazgotin na roženici. Eksperti za herpetično očesno bolezen poudarjajo klinične značilnosti za herpetični anteriorni uveitis: ⁴

- ponavljajoči iritis samo na enem očesu; razni akutni anteriorni uveitisi, vključno tisti z HLA-B27 fenotipom, se ponavljajo alternativno na obeh očeh. Vendar le ponavljanje uveitisa samo na enem očesu seveda ni kar herpes.
- intraokularni pritisk; večina bolnikov z akutnim iritisom ima nizek očesni pritisk. Visok očesni pritisk pri bolniku z akutnim iritisom spomni na herpes, čeprav so tudi drugi vzroki za hipertenzivni uveitis.
- drobni zvezdasti precipitati na roženici (KP, keratic precipitates), ki so difuzno razporejeni po roženičnem epitelu, tudi preko Artlovega trikotnika, kažejo na herpes, čeprav niso patognomonični za herpes. Podobni so pri Fuksovem heterokromičnem iridociklitisu.
- veliki, centralni, "mastni" KP
- transiluminacija šarenice pri iritisu
- atrofija pigmentnega epitelija šarenice, ne samo anteriorne strome
- prisotnost razširjene zenice, brez uporabe midriatika.

Ni klinične značilnosti, ki bi dala diagnozo herpetični iritis, a medsebojno razmerje opisanih znakov lahko pomaga pri diagnostiki. ⁴

Ali lahko dejavniki okolja povzročijo recidiv herpesa, kot so psihični stres, sonce, menstruacija? Študije, ki so bile narejene brez "biasov", tega niso potrdile. ⁵

Diagnoza

Diagnoza je klinična. Z verižno reakcijo s polimerazo (PCR, polymerase chain reaction) iz prekatne vodke lahko potrdimo HSV etiologijo v nejanih primerih; prava identifikacija virusa je možna le z kvantitativno "real-time"PCR. ⁶

Diferencialna diagnoza

Fuchsov heterokromični iridociklitis oziroma novejši ime Fuchsov (heterokromični) uveitični sindrom (FHUS/FUS), ki po dobrih stotih letih od poimenovanja bolj ustreza naravi obolenja. ⁷ Sprva so mislili, da je vzrok infekt, toksoplazmoza, kasneje da gre za napako v inervaciji simpatikusa in nevrogene dejavnike. ¹ Danes se povezuje z rubelo, ni pa jasno ali gre za aktivno okužbo ali za imunski proces v očesu, ki ga je izzval virus rubele. ⁷⁻¹⁰ Prizadene mlajše ljudi, ima izrazito kronični potek in značilne znake znotrajočesnega vnetja: manjše steklaste precipitate po vsej roženici, heterokromijo šarenice ali atrofijo šarenice, odsotnost posteriornih sinehij, sčasoma se razvije katarakta in redkeje glavkom, prisotne so lahko motnjave v steklovini in brazgotine v horioretini. Prizadeto je eno oko, le v10% je obolenje obojestransko. K oftalmologu pridejo dostikrat šele, ko slabše vidijo zaradi katarakte. Pri posegih v prekatu pride lahko do hifeme (npr. parcenteza ali operacija katarakte).

FUS ima lahko zelo podobno sliko kot HSV keratouveitis, sindrom moramo prepoznati, ker lahko z nepotrebno rabo kortikosteroidov pripeljemo do neobvladljivega glavkoma in propad vida.¹¹⁻¹²

Citomegalovirusni anteriorni uveitis. Se diagnostira šele v zadnjih letih, predvsem v Aziji, v Evropi so opisani le sporadični primeri.¹³ Klinična slika je lahko zelo podobna HSV anteriornem uveitisu, z povišanim očesnim pritiskom, a najizrazitejši je endotelitis roženice.¹⁴ Ni brazgotin v roženici, ni posteriornih sinehij, ni eksudacije v prekat. Na CMV pomislimo, če slika ustreza herpetičnemu anteriornem uveitisu, a terapija kortikosteroidi in visoke doze aciklovirja niso učinkoviti. Diagnoza se potrdi ali ovrže z analizo prekatne vodke (PCR na DNA CMV in protitelesa na CMV). Zdravljenje sistemsko z ganciklovirjem ali vangalciklovirjem (Valcyte).

Kronični anteriorni uveitis z atrofijo šarenice pri herpes zostru.

Akutni anteriorni uveitis pri HLA-B27.

Kronični anteriorni uveitis pri JIA.

Posner Schlosmannov sindrom (Glavkomato-ciklitična kriza). Zbolevajo mlajši moški, obolenje je enostransko, oko naenkrat postane rdeče, vid se zamotni, vidijo halo pojave, pojavi se glavobol okrog očesa. Klinični znaki: drobni do srednje veliki precipitati, lahko v krogu ali linearno, celice v prekatu 2+, difuzna ali sektorska atrofija šarenice, povišan očesni pritisk. V polovici primerov so ugotovili, da so pozitivni na CMV.¹⁴

Zdravljenje

Načelno - herpes simplex keratitis, epitelne oblike - lokalno: virustatik + cikloplegik. ¹⁻² - stromalni keratokonjunktivitis: sistemsko virustatik + lokalno kortikosteroid. ¹⁻²

Profilaktično za vse bolj pogosto ponavljajoči stromalni keratitis se priporoča skozi daljšo dobo aciklovir (Virolex) 400mg 2x dnevno skozi več mesecev.

Akutni HSV anteriorni uveitis zdravimo sistemsko in lokalno. ¹⁻²

Sistemsko: Aciklovir (Virolex) v tabletah 5 x 400 mg dnevno skozi 7-10 dni, nato 2x 400mg. Druga možnost je Valaciclovir (Valtrex, Glaxo) 3 x 1000mg dnevno, po 7-10 dneh zniža na 2x 500mg. Sistemska terapija naj traja vsaj do popolne umiritve vnetja.

Lokalno: ciklopegik/midriatik (1% - 2% Atropin; ali Skopolamin, Homatropin) in

kortikosteroid -1% deksametazon (Maxidex); doziramo sprva pogosto - na 1 do 2 uri, po 2 dneh, ko se aktivnost umiri, 6 x dnevno, nato 5 xse počasi znižuje. V zahodnih državah uporabljajo 1% prednisolon acetat (Predforte).

Dolgotrajna lokalna raba kortikosteroida se včasih v praksi ne da zaključiti, ker se organizem?virus? navadi na zdravilo. Potrebno je zelo zelo vpočasnjeno zniževati doze.

Preprečevanje recidiva pri pogostih ponovitvah: aciklovir (Virolex) 2x 400mg dnevno ali valaciclovir (Valtrex) 1x500mg, skozi več mesecev, vsaj eno leto.

Oftalmični herpes zoster

Primarna infekcija z virusom VZV je varičela (vodene koze oziroma norice), ponovna okužba je herpes zoster, in če se dogaja v področju oftalčničnega živca, se imenuje oftalmični herpes zoster (HZO). VZV je DNA virus herpetične skupine in ostane v latentni obliki v ganglijih po preboleli varičeli. Reaktivacija virusa nastane običajno pri starejših ljudeh, lahko pa tudi pri mladih odraslih, ki so zdravi, brez vidne zavore ali okvare imunskega sistema.²

Epidemiologija

Herpes zoster prizadene 20% do 30% ljudi po svetu v teku njihovega življenja, nekatere tudi večkrat, od tega 10% do 20% zboli za HZO in od tega 2/3 bolnikov ima prizadeto tudi oko¹⁵. Incidenca in teža obolenja se povečuje s staranjem. Uveitis se redko pojavi pri varičeli, pogosto pa pri HZO.¹⁵⁻¹⁶

Etiologija

HZO je ponovitev okužbe z VZV z reaktivacijo latentnega virusa v ganglijih v področju oftalmične veje petega kranialnega živca. Dostikrat se to zgodi po preboleli hudi bolezni, ali pa imajo sistemsko bolezen s spremenjenim imunskim delovanjem, ki je ogrožujoč dejavnik.¹⁷

Patogeneza

Anteriorni uveitis nastane verjetno zaradi zapor žil v šarenici in posledične ishemije^{15,16}. Zanimivo je, da ima HSV iritis difuzno infiltracijo šarenice z limfociti, VZV pa infiltracijo z limfociti in plazmatkami v žilnih stenah². Histološke slike težkih primerov kažejo vnetje žil in granulomatozne infiltrate v žilnici.¹⁸

Klinična slika

HZO se navadno najprej pokaže z bolečino in značilnimi kožnimi izpuščaji z mehurčki v poteku prizadetega oftalmičnega živca, anteriorni uveitis pa nastopi po 1-2 tednih. Pri hudi vnetni reakciji pride tudi do skleritisa in glavkoma, ali pa tudi do hudega padca pritiska zaradi prizadetosti ciliarnika. V roženici pride največkrat do dendritičnega keratitisa, lezije so pleomorfne z zadebeljenim epitelom brez končnih nabreklih (pseudodendriti), do stromalnega keratitisa ali ekspozicijskega keratitisa, do velikih debelih precipitativ in posteriornih sinehij.^{2,17}

Natančno moramo pregledati in opazovati šarenico, kar je ključno za oceno stanja in postavitev prave diagnoze. Sektorska ali lisasta atrofija šarenice je znak ishemične okvare. Lahko pride tudi do hifeme in celo do ftize zrkla zaradi hude ishemije šarenice in ciliarnika. V hudih primerih so vidne vaskularne okluzivne spremembe in horioiditis tudi na očesnem ozadju

Komplikacije po HZO so številne, vključno prizadetost optičnega živca in mrežnice, najhujša pa je verjetno

postherpetična nevralgija, sindrom nevropatične bolečine, ki se pojavi, ko minejo kožne spremembe.¹⁵

Diagnoza

Je klinična. Potrditev v nejasnih primerih s PCR.

Zdravljenje 2

Akutna bolezen:

- Protivirusna zdravila: 7 do 10 dni, začeti vsaj v 72 urah po začetku izpuščajev; lahko dokler se očesno vnetje ne umiri valaciclovir (Valtrex) 3 x 1000mg dnevno, ali aciklovir (Virolex) 5 x 800 mg dnevno, ali aciklovir intravenozno 10 mg/kg telesne teže 3 x dnevno skozi 10 dni (predvsem za imuno kompromitirane).
- Preventiva postherpetične bolečine: triciklični antidepresivi (Amyzol) 25-75 mg dnevno.
- Ekspozicijska keratopatija (slabo zapiranje veke): lokalno antibiotično mazilo.
- Dendritiformna keratopatija: protivirusna zdravila sistemsko.
- Intersticijska keratopatija, episkleritis, scleritis, iritis: lokalno kortikosteroidi - 0,1% deksametazon kapljice (Maxidex), ali 0,5% loteprednol (Lotemax) 3 - 4x na dan, odvisno od intenzivnosti vnetja, dozo počasi zniževati. Profilaktično antibiotične kapljice/mazilo.

Oralno nesteroidne antirevmatike (ibuprofen 400 mg) 1-3xdnevno.

- Iritis: cikloplegik/midriatik (atropin, skopolamin).
- Glavkom: lokalno beta blokerje (timolol), dodati lotanaprost pp, brimonidine ali dorzolamid, lokalno kortikosteroide, če vnetni trabekulitis.

Kronična/ponavljajoča bolezen:

- Dendritiformna ali imuno keratopatija, episkleritis, skleritis, iritis kot pri akutni.
- Moten epitel, anestetična roženica: veliko umetnih solz, ev. lateralna tarzorafija.
- Pustiti vaskularizacijo roženice, da pripomore k celjenju.
- Lokalno kortikosteroide čim manj, le za vnetje.
- Ekspozicijska keratopatija ali razjeda ali stanjševanje roženice:

lateralna tarzorafija, terapevtske kontaktne leče, tkivno lepilo pri napredujočem tanjšanju roženice ali kritje z amnijsko membrano ¹⁹

- Postherpetična nevralgija: triciklični antidepresivi, kot je amitriptilin (Amyzol), antikonvulzivi, kot je gabapentin (Neurontin), ali oralni morfinski derivati. Lokano Capsain mazilo ali Lidokain kožni obliži.
- Cepljenje proti herpes zosterju ^{15,19}

Zdravljenje HZO je dolgotrajno, zahtevno za bolnika in zdravnika in dostikrat ni zadosti agresivno v začetnih fazah. HZO se večkrat tudi ponovi, samo s pseudodendriti, ki so rezistentni na sistemsko terapijo z virustatiki, npr valaciklovir (Valtrex). Dostikrat se umiri le z zelo pogosto rabo umetnih

solz, ali pa z 0,15% ganciklovir gelom (Zirgan) 5x dnevno do umiritve, nato 2 x dnevno akozi 4 tedne²⁰. Najboljša preventiva proti HZO je cepljenje proti herpes zostru in se priporoča. Cepivo Zostavax je varno, se dobro prenaša in zmanjša ogroženost za HZO, še zlasti komplikacij po njem in postherpetično nevralgijo. ^{15,19}.

Akutna retinalna nekroza

Akutna retinalna nekroza (ARN) je relativno redek uveitični sindrom, ki ga povzročijo virusi herpes skupine, z značilno periferno nekrozo mrežnice, arteritisom mrežničnih žil, naraščajočim vitritisom in vnetno reakcijo v sprenjem prekatu. Povzročitelj je najpogostejše VZV ali HSV tip-1, manj HSV tip-2 in CMV najmanj. ²¹ Hitra diagnoza in ustrezno zdravljenje so pri tej bolezni izredno pomembni, da zaustavimo napredovanje nekroze in komplikacije, kot je odstop mrežnice in propadanje vida.

Sindrom perifernega nekrozantnega uveitisa in arteritisa mrežničnih žil so prvič objavili 1971 Urayama s sodelavci, 1978 sta Young in Alan Bird predlagala ime akutna retinalna nekroza, objavljenih je bilo še veliko podobnih primerov, vzrok bolezni ni bil znan, zdravljenje je bilo neuspešno. ^{22,23} Šele 1982 je Culbertson s sodelavci z načrtnim iskanjem povzročitelja ARN dokazal na elektronskem mikroskopu delce herpesa v mrežnici enukleiranem očesu bolnika z ARN, kar je bila podlaga za terapijo. ²⁴

Epidemiologija

ARN se pojavlja povsod po svetu, prijavljeni so sporadični primeri, zbolijo lahko ljudje ne glede na spol ali starost, tudi otroci in starejši ljudje, najpogosteje pa mlajši odrasli. Znana je incidenca ARN za Veliko Britanijo, 1 primer na 1,6 do 2 milijona prebivalcev na leto.²⁵ Sprva so ugotavljali ARN le pri imunsko zdravih ljudeh, kasneje tudi pri sindromu pridobljene imunske pomanjkljivosti (AIDS, acquired immune deficiency syndrome) in imunosupresija po presaditvi kostnega mozga).¹

Etiopatogeneza

Etiologija in patogeneza ARN je zanimiva, zapletena in še zdaleč ni zadovoljivo pojasnjena. Najprej so mislili, da je ARN avtoimunsko obolenje, po odkritju delcev herpes virusa v nekrotični mrežnici bolnika iz enukleiranega očesa zaradi ARN leta 1982, so načrtno iskali vzrok in povezave naprej. Virus se ni dalo kultivirati iz očesa, protitelesa v serumu prizadetih pa so bila prisotna na viruse herpes skupine. Histološke preiskave so kazale izrazit arteritis v mrežnici, obsežne areale nekroze mrežnice z ostro zamejitvijo proti zdravem tkivu, optični živec je kazal vnetne znake. V steklovini so bili najdeni T limfociti, v prizadeti mrežnici pa B limfociti, kar je kazalo na lokalno tvorbo protiteles. Posamezne viruse HSV, VZV in CMVso dokazovali z imunohistološkim barvanjem, kasneje z verižno reakcijo s polimerazo (PCR, polymerase chain reaction) iz prekatne vodke ali steklovine.¹

Eksperimentalni modeli dokazujejo, da se razvije ARN na drugem očesu samo pri imunokompetentnih živalih in da se okužba s herpes virusom prenese preko vidnega živca na kontralateralno oko. Kot pri drugih vnetni obolenjih v očesu, okvara v mrežnici, ki jo povzroči infekcijski agens, izzove sekundarni imunski odgovor proti prej izoliranim sekvestriranim (odmrlim) antigenom mrežnice in ta sekundarna imunska reakcija širi vnetne okvare v mrežnice.¹

Nekateri ljudje imajo morda gensko določeno predispozicijo, da dvignejo imunski odgovor pri določenih infekcijskih agensih in sprožijo očesno vnetno bolezen, npr. HLA-DQw7 in fenotip Bw62, DR4. VZV morda po drugi strani povzroči ARN pri ljudeh, ki nimajo pozne hipersenzitivnosti na virusne antigene. Pozna hipersenzitivnost se jim povrne, ko bolnik preboli bolezen.

V nastajanju ARN so morda važni tudi vnetni citokini. V živalskih poizkusih izzove inokulacija herpes virusa v oko rastni faktor za endotel žil (VEGF), rastni faktor β_2 za preoblikovanje in interleukin 6, ion to v injeciranem in kontralateralnem očesu.¹

Klinična slika

ARN zaznamuje značilna klinična slika in slaba prognoza vida, saj polovica prizadetih oči konča z vidom 0,1 ali manj v 6 mesecih.²⁶ Prizadene eno oko ali obe, večina začne na enem. V tretjini bolnikov je prizadeto tudi drugo oko, največkrat 1-6-tednov po prvem, lahko pa se to zgodi tudi po 20 letih.

Simptomi so: bolečina, rdečina očesa, plavajoče motnjave pred očesom in poslabšanje vida.

Znaki: na biomikroskopu je najprej viden anteriorni uveitis z ali brez precipitativ na endotelu roženice, prekatna vodka je motna (plazmoidno spremenjena), bolnik je sicer zdrav, brez sistemskih simptomov in je imunsko kompetenten.

Ko se pojavi **vitritis**, bolnik zazna plavajoče motnjave in začne padati vidna ostrina. Vitritis narašča, v mrežnici periferno se pojavijo majhne belo-rumene **lise mrežnične nekroze**, ki se povečujejo, nastajajo nove in se sčasoma združujejo, do centra mrežnice navadno ne napredujejo. Po nekaj tednih se lezije razkrojijo, začne se pregrupacija retinalnega pigmenta.

Vaskulitis mrežničnih žil, posebno arteritis je dostikrat zelo hud, izpadi kapilarne mreže se dobro vidijo na fluoresceinski angiografiji, manj je okluzij ven in periflebitisa. Prizadete so tudi žile v žilnici, kar se vidi na angiografiji.

Nevropatija vidnega živca pogosto spremlja ARN. Oteklina papile nastane običajno zgodaj v poteku bolezni, živec se lahko odebeli tudi za zrkrom. Na prizadetost optikusa pomislimo, če je prisoten aferentni pupilarni defekt in znatni padec vida, spremembe v mrežnici pa so lahko le diskretne. Vidno polje in barvni čut opredelijo obseg okvare. Izgubo vida lahko povzročijo okluzije žil, infiltracija vidnega živca z virusom ali raztezanje in oteklina živca.

Potek bolezni. Akutno vnetno obolenje se počasi skozi mesece umirja, tudi brez zdravljenja. Nadaljni potek lahko napove število ur prizadetosti mrežnice na začetku bolezni. V naslednjih mesecih, ko akutna faza ARN mine, pride v

50% do **sekundarnega odstopa mrežnice**.²⁷ Mrežnica se stanjša, nastanejo velike raztrganine in zaradi vnetja se steklovinaskrči in vleče mrežnico.

Diagnoza

Je klinična, podlaga je klinična slika in potek bolezni. Ameriško združenje za uveitis je objavilo kriterije za ARN: (1) eno ali več žarišč mrežnične nekroze z nejasnimi robovi v periferni mrežnici, (2) hitro krožno napredovanje nekroze, če ni bila uvedena protivirusna terapija, (3) krožno širjenje bolezni, (4) očitna okluzivna vaskulopatija s prizadetostjo arteriol, (5) očitni vnetni znaki v steklovini in sprednjem prekatu². Prizadetost vidnega živca, skleritis in bolečina podpirajo diagnozo ARN, a niso kriterij. Dignozna se podkrepi s PCR identifikacijo virusa iz prekatne vodke ali steklovine.

Diferencialna diagnoza

ARN se pogosto začne z anteriornim uveitisom, a se na žalost pri takih bolnikih ne pogleda globljih delov očesa. Pri vsakem bolniku, ki ima prvič vnetje v sprednjih delov, se mora obvezno pregledati tudi očesno ozadje. Hitro napredovanje ARN lahko zamenjamo le z Behcetovo boleznijo ali endoftalmitisom. Behçetovo bolezen ima le redko lezije predvsem v periferni mrežnici, ima vedno nekaj sistemskih znakov, kot so razjede v ustih in po spolovilu, izpuščaje po koži in artritis. Eksogeni bakterijski endoftalmitis pojasni vitrektomija. Toksoplazmični retinohoroiditis, sifilitični retinitis in intraokularni limfom

redko posnemajo ARN, še redkeje pars planitis ali sarkoidoza.^{1,29}

Zdravljenje

Za nove bolnike se že vrsto let svetuje aciklovir intravenozno skozi 7-10-14 dni v odmerku 500 mg/m₂ na 8 ur, nato aciklovir (Virolex) v tabletah po 800 mg 5x na dan skozi 6 tednov.^{1,27,30} Namen zdravljenja je pospešiti umiritev bolezenskega procesa v očesu in preprečitev razširitev v drugo oko, učinkovitost je bila dokazana s študijami.³¹ Aciklovir se v praksi dobro prenaša, stranski učinki so redki, lahko se začasno dvignejo v serumu kreatinin in jetrni encimi; pri okvari ledvic je potrebno dozo prilagoditi, navadno razpoloviti.

Sistemske kortikosteroide se svetuje zaradi vitritisa 24 do 48 urah po uvedbi aciklovirja, prednizolon v dozi 0,5 do 1,0 mg/kg telesne teže, znižuje se počasi glede na intenzivnost vitritisa. Zaradi okluzivnega arteritisa se svetuje aspirin, a učinek ni bil ovrednoten z raziskavami.

Valaciclovir (Valtrex), novejši virostatik, je predstopnja aciklovirja, v telesu se pretvori v aciklovir, vedno več se uporablja, ker se boljše usvaja v telo in bolje vstopa v centralni živčni sistem.³² Doziranje je 1g 3x dnevno. Prospektivna randomizirana študija primerjave učinkovitosti aciklovirja in valaciclovirja pri ARN neglede na tip herpes virusova je pokazala enako učinkovitost.³³ Podobno valaciclovirju deluje famciklovir (Famvir), ki pa ni registriran v Sloveniji.

Intravitrealne injekcije virustatikov (Foscarnet 2,4mg v 0,1ml na 2-3 dni, ali ganciklovir 200-2000µg v 0,1ml) se svetuje kot dodatna terapija pri hudih oblikah ARN.^{27,35}

Odstop mrežnice zahteva kirurško obravnavo, posegi so zahtevni, rezultati nesigurni, ker se pogosto pojavi proliferativna retinopatija. Profilaktično se priporoča laserska kriopeksija mrežnice, a je izvedba dostikrat zaradi gostega vitritisa nemogoča, uspehi so vprašljivi.²⁷ Nekateri svetujejo zgodnjo profilaktično vitrektomijo z izpiranjem notranjosti očesa z aciklovirjem, serklažo in endolaserjem.³⁴

Opična nevropatija v sklopu ARN je velikokrat vzrok za izgubo vida, sistemsko zdravljenje s kortikosteroidi se priporoča, učinkovitost ni bila ocenjena z raziskavami, opisani so tudi operativni pristopi fenestracije optičnega živca.¹

Progresivna zunanja retinalna nekroza (PORN, progressive outer retinal necrosis) je podoben sindrom kot ARN, pojavlja se le pri imunokompromitiranih ljudeh kot oportunistični infekt pri bolnikih z AIDSom. Nekroza mrežnice je v globokih slojih, zelo hitro napreduje, konča z atrofično mrežnico in bledo papilo.¹

Citomegalovirus retinitis pri AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) bolnikih in bolnikih po presaditvi organov, je danes izredno redka bolezen, ker se veliko uporablja HAART (pre-highly active antiretroviral therapy) oziroma profilaktična terapija pri bolnikih s

presaditvijo kostnega mozga. Zdravi se z valganciklovirjem (Valcyte) v tabletah.³⁷⁻³⁸

Ali je ARN nova bolezen (mutacije v virusu, spremembe dovzetnosti gostitelja) ali jo šele v zadnjem času razpoznamo (razvoj diagnostičnih tehnik, zavedanje bolezni)? Etiologija ARN je znana, imamo specifično terapijo za obolenje, ostaja pa veliko odprtih vprašanj. Zakaj zbolijo za ARN samo nekateri ljudje, saj je ARN redka bolezen, okužba s herpes virusi pa je zelo pogosta.¹

Literatura

- 1 Nussenblatt, Whitcup, & Uveitis, fundamentals and clinical practice, 4th ed. St Louis: Mosby Elsevier; 2010.
- 2 Smolin, Toft's & The Cornea, scientific foundations and clinical practice. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- 3 Zhao ZS, Granucci F, Yeh L. Molecular mimicry by herpes simplex virus type 1: autoimmune disease after viral infection. Science 1998;279: 1344-7.
- 4 Goldstein D. Persistent pupillary dilatation in herpes simplex uveitis. Can J Ophthalmol 2009; 44: 314-6.
- 5 Herpetic eye disease study group. Psychological stress and other potential triggers for recurrences of herpes simplex virus eye infections. Arch Ophthalmol 2000; 118: 1617-25.
- 6 Sugita S, Shimizu N, Watanabe K, Mizukami M, Morio T, Sugamoto Y, Mochizuki M. Use of multiplex PCR and real-time PCR to detect human herpes virus genome in ocular fluids of patients with uveitis. Br J Ophthalmol 2008; 92: 928-32.

- 7 Cunningham ET, Baglivo E. Fuch heterochromic iridocyclitis - Syndrome, disease or both? *Am J Ophthalmol* 2009; 148 :479-80.
- 8 Birnbaum AD, Tessler HH, Schultz KL, Farber MD, Gao W, Lin F, Goldstein DA. Epidemiologic relationship between Fuchs heterochromic iridocyclitis and the United States rubella vaccination program. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 424-8.
- 9 de Groot-Mijnes JDF, de Visser L, Rothova A, Schuller M, van Loon AM, Weersink JL. Rubella virus is associated with Fuch heterochromic iridocyclitis. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 212-4.
- 10 Rothova A. The riddle of Fuchs heterochromic uveitis. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 447-8.
- 11 Wensing B, Relvas LM, Caspers LE, Valentincic NV, Stunf S, de Groot-Mijnes JDF, Rothova A. Comparison of rubella virus and herpes virus associated anterior uveitis. *Ophthalmology* 2011; 118: 1905-10.
- 12 Štunf Š, Petrovec M, Žigon N, Hawlina M, Kraut A, De Groot-Mijnes JDF, Vidovič Valentinčič N. High concordance of intraocular antibody synthesis against the rubella virus and Fuch heterochromic uveitis syndrome in Slovenia. *Molecular Vision* 2012; 18: 2909-14.
- 13 Chee SP, Bascal K, Jap A. Clinical features of cytomegalovirus anterior uveitis in immunocompetent patients. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 834-40.
- 14 Jap A, Chee SP. Cytomegalovirus associated anterior segment infection. *Exp Rew Ophthalmol* 2011; 6: 1-12.
- 15 Liesegang TJ. Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity. *Ophthalmology*. 2008 Feb;115(2 Suppl):S3-12.
- 16 Womack LW, Liesegang TJ. Complications of herpes zoster ophthalmicus. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 42-5.

- 17 Hu AY, Strauss EC, Holland GN, Chan MF, Yu F, Margolis TP. Late varicella-zoster virus dendriform keratitis in patients with histories of herpes zoster ophthalmicus. *Am J Ophthalmol* 2012; 149: 214-20.
- 18 Hedges tr, Albert DM. The progression of the ocular abnormalities of herpes zoster : histologic observation of nine cases. *Ophthalmology* 1982; 89: 165-77.
- 19 Messmer EM. HZO management. Vaccination offers best strategy for reducing disease burden. *Eurotimes* 2014; 19: 23.
- 20 Aggarwal S, Cavalcanti BM, Pavan-Langston D. Treatment of pseudodendrites in herpes zoster ophthalmicus with topical ganciclovir 0,15% gel. *Cornea* 2014; 33: 109-13.
- 21 Ganatra JB, Chandler D, Santos C, Kuppermann B, Margolis TP. Viral causes of the acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol* 2000; 129(2): 166-72.
- 22 Urayama A, Yamada N, Sasaki T. Unilateral acute uveitis with periarteritis and detachment. *Jpn J Clin Ophthalmol* 1971; 25: 607-19.
- 23 Young NJ, Bird AC. Bilateral acute retinal necrosis. *Br J Ophthalmol* 1978; 62: 581-90.
- 24 Culbertson WW, Blumenkranz MS, Haines H, Gass DM, Mitchell KB, Norton EW. The acute retinal necrosis syndrome. Hystopathology and etiology. *Ophthalmology* 1982; 89: 1317-25.
- 25 Muthiah MN, Michaelides M, Child CS, Mitchell SM. Acute retinal necrosis: a national population-based study to assess the incidence, methods of diagnosis, treatment strategies and outcomes in the UK. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 1452-55.
- 26 Sims, JL, Yeoh J, Stawell RJ. Acute retinal necrosis: a case series with clinical features and treatment outcomes. *Clin Experiment Ophthalmol* 2009; 37: 473-7.

- 27 Tibbetts MD, Shah CP, Young LH, Duker JS, Maguire JI, and Morley MG. Treatment of acute retinal necrosis. *Ophthalmology* 2010; 117: 818-24.
- 28 Holland GN, Executive Committee of the American Uveitis society. Standard diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 663-6.
- 29 Balansard B, Bodaghi B, Cassoux N, Fardeau C, Romand S, Rozenberg F, Rao N. Necrotising retinopathies simulating acute retinal necrosis syndrome. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 96-101.
- 30 Aizman A, Johnson MW, Elner SG. Treatment of acute retinal necrosis syndrome with oral antiviral medications. *Ophthalmology* 2007; 114: 307-12.
- 31 Palay DA, Sternberg P, Davis J. Decrease in risk of bilateral acute retinal necrosis by acyclovir therapy. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 250-5.
- 32 Aslanides IM, De Souza S, Wong DT. Oral valacyclovir in the treatment of acute retinal syndrome. *Retina* 2002; 22: 352-4.
- 33 Miserocchi E, Modorati G, Galli L, Rama P. Efficacy of valaciclovir vs aciclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease: a pilot study. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 547-51.
- 34 Hillenkamp J, Nölle B, Rautenberg P, Fickenscher H. Acute retinal necrosis: clinical features, early vitrectomy, and outcomes. *Ophthalmology* 2009; 116: 1971-5.
- 35 Wong R, Pavesio CE, Laidlaw AH, Williamson TH, Graham EM, Stanford MR. Acute retinal necrosis. The effect of intravitreal foscarnet and virus type outcome. *Ophthalmology* 2010; 117: 556-60.
- 36 Taylor S, Hamilton R, Hooper CY, Joshi L, Morarji J, Gupta N, Lightman S. Valacyclovir in the treatment of acute retinal necrosis. *BMC Ophthalmology* 2012; 12:48. <http://www.biomedcentral.com/1471-2415/12/48>

- 37 Asberg A, Rollag H, Hartmann A. Valganciclovir for the prevention and treatment of CMV in solid organ transplant recipients. *Expert Opin Pharmacother*. 2010; 11:1159-66.
- 38 Michael W S. Optimal management of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Clin Ophthalmol* 2010; 4: 285–299.

UVEITIS PRI OTROCIH

Branka Stirn Kranjc

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

V prispevku so opisane osnovne značilnosti in klasifikacija v našem prostoru prisotnega uveitisa pri otrocih. Po anatomske delitvi bolezni na anteriorni, intermediarni, posteriorni uveitis in panuveitis so podane informacije o tovrstnih kliničnih entitetah. Na kratko je prikazan diagnostični pristop in zdravljenje, ker so podrobnosti napisane tudi v drugih prispevkih te publikacije.

Uvod

Uveitis pri otrocih je redko, vendar še vedno vid ogrožujoče vnetje šarenice, cilijarnika ali žilnice, z možnim zajetjem okolnih struktur – kot steklovine, mrežnice z žiljem, vidnega živca, beločnice, roženice. Še pred desetletjem je bil izid uveitisa s slepoto v 30-40%, sedaj do 7% primerov. Uveitis pri otrocih ima 5%-10% delež med uveitisi, incidenca narašča z leti – tako do 4 leta zbolijo do 3 otroci /100 000, do 14 leta pa jih zbolijo 6/100 000 otrok, od odraslih pa 17-25/100 000 ljudi.¹⁻⁷

Enaka odraslim je anatomska delitev vnetja na anteriorni uveitis kot iritis, cyclitis, iridocyclitis, intermediarni uveitis kot pars planitis, posteriorni kot chorioiditis in retinitis, nevoretinitis, oziroma panuveitis z obolenostjo celotne uvee. Panuveitis lahko sprožijo številne infekcijske bolezni, sicer

je vzrok lahko avtoimunska bolezen, izključiti pa je nujno tudi možni maškeradni sindrom. Prav tako so po patološki klasifikaciji tudi pri otrocih uveitisi granulomatozni in negranulomatozni. Klinično je potek akuten z omejenim trajanjem (pod 3 mesece), recidivantni z vmesnimi ponavljajočimi epizodami vnetja in vmesnimi neaktivnimi stanji dlje od treh mesecev brez zdravljenja in kronični uveitis, ki perzistira in se ponavlja prej kot v treh mesecih po prekinitvi zdravljenja. Etiološko pa je uveitis eksogeni zaradi zunanje travme in endogeni v sklopu sistemskih bolezni, okužb ali idiopatsko.⁶

Diferencialno diagnostično je pri otroškem uveitisu potrebno izključiti sindrom bele zenice, oziroma spremembe pri katerih je lahko prisotna celična eksudacija, edem ali retinohorioidalna brazgotina: difuzni retinoblastom, juvenilni ksantogranulom, recidivna levkemija, travma s tujkom, retinalnohorioidalne disgeneze, vitreoretinalne degeneracije, odstopla mrežnica, retinalne žilne abnormnosti idr.⁸

Majhni otroci z uveitisom simptomov ne navajajo, zato je potreben specifičen diagnostičen pristop. Pomembna je družinska anamneza o prisotnosti avtoimunih bolezni ali ponavljajočih okužb, čeprav so vzroki običajno multifaktorjelni in poligenski. Poznane so še etnične in geografske značilnosti – npr. HLA-B27 povezane bolezni, sarkoidoza, multipla skleroza, ki so pogostejše pri Evropejcih, zlasti severnjakih, medtem ko so Behçetova in Kawasaki bolezen ter Vogt Koyanagi Harada (VKH) sindrom bolj prisotni pri vzhodnjakih in Mediterancih.^{9,10}

Otrokov imunski sistem dozoreva v času najpogostejših okužb, zato je odgovor nanje lahko drugačen kot pri

odraslih, prav tako pa imunski deficit predisponira vnetne bolezni. Pri zdravljenju naj bo posebna skrb poleg zmanjševanja stranskih učinkov zdravil tudi prevenca eno ali obojestranske ambliopije za preprečevanje otrokove invalidnosti.^{7, 11-12}

Klinični znaki

Blag uveitis lahko poteka kronično, neboleče, le z zaprašenostjo roženičnega endotela in malo celic v sprednjem prekatu (Tabela 1). Pasasta keratopatija je lahko prisotna, njeno napredovanje kaže na agresivnost bolezni. Razvoj katarakte v 5 letih je v 5%, dolgotrajna remisija pa v 75% v 15 letih bolezni. Težak potek pa se kaže s kroničnim panuveitisom, rdečim očesom, iris hiperemijo, celično reakcijo 4+, s hipopionom, fibrinom, posteriornimi sinehijami, iris bombe, glavkomom. Še težji potek pa predstavlja hipotonija z intraokularnim tlakom (i.o.p.) pod 10 mmHg, ki v do 15 letih pomeni tveganje za izgubo vida, končno atrofijo zrkla, pri čemer namesto irisa, cilijarnika prevladuje granulacijsko tkivo s celično infiltracijo. Začetne lečne motnjave so lahko še reverzibilne, enako edem zadnjega očesnega segmenta z makulo in papilo vidnega živca. Možnost za razvoj katarakte je 80% v 5 letih in le v 10% je pričakovana dolgotrajna remisija uveitisa.

Retinalne žilne spremembe so lahko prisotne pri vseh oblikah vnetja uvee. Neovaskularizacija papile vidnega živca in periferne mrežnice predvsem pri kroničnem anteriornem in intermediarnem uveitisu ni v povezavi z ishemijo. Kot sekundarna neovaskularizacija se pojavi pri

vazo-okluzivnih stanjih pri težji sarkoidozi in Behçetovi bolezni.¹³

Diagnostičen pristop

Tudi pri otrocih so dobri anamnestični podatki o oftalmološkem in zdravstvenem, socialnem stanju nujni, še posebej iskanje povezav z revmatološkimi, kožnimi, gastrointestinalnimi, nevrološkimi spremembami. Klinični oftalmološki pregled je pri majhnih otrocih lahko težaven, vendar v midriazi in s ciljano sprednjo in zadnjo biomikroskopijo, gonioskopijo večinoma izvedljiv brez splošne anestezije, enako merjenje i.o.p.. Fluoresceinska angiografija se zato izvaja redko, večinoma dovolj informacij o zadnjem očesnem segmentu pridobimo še z ultrazvokom in optično koherentno tomografijo (OCT). Kot vnetna parametra zaradi porušjenja krvno-očesne bariere sta pri uveitisu ključna motnost prekatne vodke in celice, ki se sicer ocenjujejo klinično z biomikroskopijo. Laserska fotometrija pa te parametre lahko objektivizira, žal pa zaradi potrebnega sodelovanja otroka ni izvedljiva pri majhnih otrocih. Če je otrok res nesodelujoč, ali so potrebne odločitve o določenem zdravljenju in izvedba le tega, ultrazvočna biomikroskopija (UBM) – pri vprašanju stanja cilijarnika, ciklitičnih membran, ozki zenici, je indicirana splošna anestezija.¹⁴⁻¹⁶

Laboratorijske preiskave naj bodo ciljane, izbrane za izključitev okužbe, sistemske povezave (podrobnosti Toplak in sod. te publikacije).¹⁷

Akutni anteriorni uveitis (AAU)

Klasični simptomi AAU so bolečina, rdečina in fotofobija, kar lahko traja dneve, tedne. Prva veja n. trigeminusa izdatno inervira oko in periorbitalne strukture in pri AAU povzroča bolečino s cilijarnim spazmom. Ker je zlasti pri noricah iritis lahko v povezavi s keratitisom, daje fotofobija otroku še dodaten neprijeten občutek. Uveitis v sklopu juvenilnega idiopatskega artritisa in posteriorni uveitis so le malokrat boleči in tako za diagnozo bolj skriti.

Cilijarna injekcija je zaradi dilatacije episkleralnih žil v predelu cilijarnika. Zlasti pri spontani hifemi, ki ni rezultat poškodbe ali jasne povezave z uveitisom, je potrebno izključiti novotvorbe.⁸

Roženični precipitati špehatega izgleda, vidni biomikroskopsko, vendar brez patohistološke osnove, so lahko v sklopu granulomatoznega vnetja, z močno fibrinsko reakcijo v sprednjem prekatu, kar povzroča slabši vid.

Roženični precipitati so celični – limfo plazmocitni - epiteloidni depoziti na endotelu, drobni kot negranulomatozno vnetje, veliki, špehati kot granulomatozno vnetje. V prekatni vodki je še beljakovinska eksudacija. Miozo povzroča spazem sfinktra zenice ali dilatacija šareničnega žilja. Iris vozlički so levkocitna akumulacija – Koeppejevi ob robu zenice, Busaca pa na iris stromi. Zadašnje sinehije so zrasti med šarenico in sprednjo lečno ovojnico, sekluzija zenice je pri 360 stopinjski zrasti, okluzija pa predstavlja membrano v zenici, ki zastira lečo. S fibrinsko reakcijo v prekatu je lahko prisoten hipopion, hifema pri hemoragičnem vnetju. Pri vnetju cilijarnika je prisotna eksudacija tudi v sprednji steklovini, i.o.p. je lahko

zaradi zmanjšanja produkcije prekatne vodke znižan, pri močni eksudaciji, posledicah vnetja, steroidni terapiji pa povišan. Lečka se motni zaradi zadebelitve lečne ovojnice, zadašnjih sinehij, spremenjene membranske permeabilnosti.

Pasasto keratopatijo povzroča očesno vnetje ali sistemska bolezen npr. juvenilni idiopatski artritis (JIA) – pauci-artikularna oblika, sarkoidoza. Pasasta motnjava roženice je prisotna v interpalpebralnem delu z ostankom svetline ob limbusu roženice, dolgo ne okvarja vida. Okvarjena je Bowmanova membrana z infiltracijo kalcija v obliki švicarskega sira, za razliko od običajne roženične degeneracije pri kateri so prizadeti vsi njeni sloji. Za prozornost roženice je možna uporaba excimer laserja ali abrazija z 1-2% etilen diamin tetraocetno kislino (EDTA).¹⁸⁻²¹

Poleg *travme* je pri AAU poznana povezava z *infekcijskimi boleznimi* kot ošpice, norice, mumps, herpes simpleks in varicello zoster virusno okužbo, infekcijsko mononukleozo, tuberkulozo, sifilisom, lepro.

AAU je lahko prisoten pri *Kawasaki bolezni* (povišana temperatura, stomatitis, palmarni eritem, izpuščaj, limfadenopatija), možen še meningitis, miokarditis.

Rasmussen sindrom je kronična oblika enostranske epilepsije z ipsilateralnim uveitisom, pripisano citomegalovirusu.

Tubulointersticijski nefritis in uveitis sindrom (TINU) ima za vid dobro prognozo, čeprav je vnetje granulomatozno in v petini primerov s prizadetostjo zadnjega očesnega segmenta – periflebitis, multifokalni horioiditis.

Pri ankilozantnem spondilitisu (osni skeletni artritis) je uveitis običajno obojestranski s hipopionom, sekundarnim glavkomom, cistoidnim makularnim edemom.

Reiter sindrom (lezije ustne sluznice, poliartritis, uretritis) se pojavlja predvsem pri mladih moških s ponavljajočimi iridociklitis težjega poteka.

Behçetova bolezen (artritis, genitalne ulceracije, aftozni stomatitis) s ponavljajočimi hudimi oblikami uveitisa s hipopionom, je pri otrocih na srečo tudi redka. Uveitis se lahko razvije pri 8% otrok s psoriazom kot AAU, kronični anteriorni uveitis, panuveitis. Uveitis je prav tako redek pri *Chronovi bolezni*, z blagim artritisom, poleg AAU s hipopionom poteka še z episkleritisom, zelo redko z retinalnim vaskulitisom.

Sarkoidoza pri otrocih pred 8 letom redko prizadene pljuča, zato se kaže zelo različno kot granulomatozno vnetje z akumulacijo CD4+ T-limfocitov. Kot JIA pogosto prizadene sklepe, kožo, zato so za diagnostiko pomembne ciljane biopsije. Raven serumskega angiotenzin konvertirajočega encima (ACE) je zvišana le v tretjini primerov, Galij 67 je le možen doprinos k diagnozi. AAU je pri sarkoidozi pogost, zlasti pri belcih, poteka lahko kronično, zajame še druge dele očesa kot panuveitis.

Diferencialno diagnostično je potrebno ločiti *Blau sindrom*, ki je kot družinsko granulomatozno vnetje podobno sarkoidozi. Že v prvih otroških letih nastanejo gigantske sinovialne ciste v sklepih, prisoten je droben eritematozni izpuščaj, prizadeta so lahko jetra in ledvice z vaskulopatijo, ne pa

pljuča. Tudi AAU se tu običajno pokaže kasneje, sledi kroničen potek s panuveitisom in ogroženostjo vida, očesa.⁶

Posebne klinične entitete AAU

Glavkomatociklitična kriza

Pri otrocih je redka, gre pa za enostranski, hipertenzivni, le malo boleč AAU in prisotnost drobnih precipitativ. Pristop je enak odraslim.

Fuchs heterokromni ciklitis

Je tudi redek v otroštvu, precipitati so neštevilni, zadašnjih sinehij ni. Prisotna je heterokromija irisa - s svetlejšim prizadetim očesom zaradi atrofije irisa. Bolečina, vitritis, horioretinalne spremembe so po pogostnosti različne. Večinoma posebno zdravljenje ni potrebno, operacije katarakte so uspešne.²²

Uveitis pri juvenilnem idiopatskem artritisu (JIA) je pogostejši pri belcih, čeprav je JIA prisoten pri vseh rasah. Poročana incidenca uveitisa pri JIA je 10/100 000 otrok. Je diagnoza z izključitvijo s kroničnim vnetjem sklepov pred 16 letom starosti. Od laboratorijskih preiskav so povedni levkociti, sedimentacija, C reaktivni protein, imunoglobulini, serumski angiotenzinski konvertirajoči encim (s-ACE). Pri otrocih, pri katerih se uveitis razvije, je začetek JIA zgodnji – pred 3. letom starosti, medtem ko je ta zelo redek, ob pričetku oligoartikularne oblike JIA po 12 letu in poliartrikularne po 8 letu starosti. Pri poliartrikularni obliki JIA se uveitis razvije le v 5%. V 85% zgodnjih JIA gre za oligoartikularno obliko (začne z manj kot 5 prizadetimi sklepi), večinoma s pozitivnostjo antinuklearnih protiteles

(ANA) in v 75% pri deklicah. Razvoj uveitisa je tu v 20%, pri ANA pozitivnosti celo do 65%, kar pa ne vpliva na odločitve pri presejalnih oftalmoloških pregledih. Le ti naj bi bili čim hitrejši po pojavu artritisa, za ustrezno zdravljenje in boljši izid bolezni. Sledenje je pomembno tudi pri zdravljenju z imunosupresivi, biološkimi zdravili, zlasti po zmanjšanju doze ali prekinitvi terapije, še vsaj nekaj let.

Več podrobnosti o JIA, sklepni problematiki in uveitisu je v prispevku Ješe in Tomšič, Toplak in sod. te publikacije.^{17, 23-25}

Različne klinične oblike JIA so povezane z večimi geni, npr. HLA geni. Uveitis se večinoma pojavlja pri DRB1*13 in DPB1*02, pogosto prisotna pri oligoartikularni JIA, DRB1*1301 pa pri psoriatični artropatiji.²⁵⁻²⁶

Zdravljenje AAU

Osnovno vodilo je ohranitev dobre vidne funkcije, zmanjševanje bolečine, fotofobije, odprava vnetja, preprečevanje zapletov kot zadašnje sinehije, katarakta, glavkom.

Izborna lokalna terapija so kortikosteroidi, 1 % prednizolon acetat kot najmočnejše delujoči, več je šibkejših in z deklariranim manjšim vplivom na i.o.p. – npr. fluorometolon in loteprednol. Pri povišanem i.o.p. je lahko potrebna tudi antiglavkomska terapija (podrobnosti Cvenkel te publikacije).²⁷⁻²⁸

Tudi pri AAU je poleg periokularnih injekcij kortikosteroida lahko potrebno sistemsko zdravljenje z glukokortikoidi, če ni

odgovora na lokalno zdravljenje, če je bolezen težka, obojestranska, recidivantna, s širjenjem na zadnji segment.

Midriatiki/cikloplegiki so holinergični antagonisti, ki z blokado sfinktra zenice in cilijarne mišice preprečujejo zadašnje sinehije, bolečine, stabilizirajo krvno-prekatno bariero in tako manjšo eksudacijo. Zaželeni so kratko delujoči midriatiki, s pogostejšo dnevno aplikacijo. Adrenergični agonisti ne delujejo cikloplegično niti protivnetno, zato niso priporočeni kot začetno zdravljenje, lahko pa so koristni pri razreševanju zadašnjih sinehij. Zmanjšanje ali ukinitvev midriatikov je možna, ko ni več vidne eksudacije v prekatni vodki.

Nesteroidna protivnetna zdravila sama za AAU niso učinkovita.

Imunosupresivi so potrebni pri AAU v povezavi z JIA kot metotreksat, ali azatioprin pri Behçetovi bolezni, vse v povezavi s pediatrom – revmatologom, še posebej pri zdravljenju z biološkimi zdravili (podrobnosti Toplak in sod. te publikacije).¹⁷

Pri AAU so poznane smernice za zdravljenje zapletov kot operacija katarakte: tri dni preoperativni in šest tednov pooperativni sistemski glukokortikoidi v padajočih dozah z ali brez sub Tenonske aplikacije triamcinolona. Oko naj bo brez vnetja vsaj tri do šest mesecev pred operacijo katarakte. Implantacija intraokularne leče v kapsularno vrečko je rutinska, čeprav pri otrocih z JIA lahko povzroča kronično draženje očesa, sinehije, tvorbo membran.²⁹⁻³¹ Je pa pri otrocih potrebno upoštevati preenco ambliopije.

Pristop k zdravljenju glavkoma je enak kot pri odraslih (podrobnosti Cvenkel, ta publikacija) z začetno medikamentozno terapijo.²⁸ Če ta ne zadošča in spremembe vidnega živca, živčnih vlaken mrežnice, vidnega polja, napredujejo, je potrebna filtracijska antiglavkomska operacija, s priporočeno uporabo antimetabolitov, implantacija valvule za znižanje i.o.p. pa le v neobvladljivih primerih glavkoma. Za zmanjšanje zapletov ni priporočljiva sočasna operacija katarakte in glavkoma.

Kronični anteriorni uveitis (KAU)

Simptomi so manj izraženi kot pri akutni obliki, vendar so lahko prisotni mesece, leta z motno vsebino sprednjega prekata, roženičnimi precipitati, sinehijami, pasasto keratopatijo, katarakto, glavkomom, celicami v steklovini, cistoidnim makularnim edemom. Največkrat gre za povezavo z JIA, ki se lahko pojavi tudi kasneje kot KAU, ali pa je idiopatski. Kljub možni prisotnosti antinuklearnih protiteles (ANA), HLA-B27, višjega antistreptolizinskega titra, ne gre za laboratorijsko specifičen vzorec.³²⁻³⁴

Intermediarni uveitis (IU)

IU je redko prisoten pri majhnih otrocih, običajno se pojavi po 8. letu do 13. leta in kasneje in je najpogostejša oblika uveitisa pri otrocih, z incidenco do 40%. Gre za večinoma bilateralno vnetje nepoznanega vzroka, (najverjetneje avtoimuno) s celično infiltracijo (monociti, T, B celice, epiteloidne celice, velikanke) periferne retine, pars plana in cilijarnika, z običajno blago prizadetostjo sprednjega

očesnega segmenta, ki pa jo lahko spremlja tudi pasasta keratopatija in endoteliopatija roženice. Vitritis se kaže z motnjavami – kepastimi in pasastimi predvsem v spodnjih delih steklovine. Gre za fibrogliozno maso (astrociti, ki proizvajajo kolagen IV in laminin) z ali brez neovaskularizacije, ki lahko zajame tudi 360 stopinj par plane. Večji otroci opazijo meglen vid, motnjave, večinoma zbolijo dečki, medtem ko pri odraslih pogostejše obolevajo ženske. Spremembe mrežnice so lahko zapleti kot periflebitis, krvavitve v steklovino in/ali odstop mrežnice (do 5%), edem makule (v do 30% primerov), neovaskularizacija, lahko edem vidnega živca (do 50% primerov pri otrocih), zamotni se lahko očesna leča (tudi v > 50%), glavkom pri 10% primerov. Periferne venske obloge so predvsem v povezavi z multiplo sklerozo v 10-30% IU. Poznane so povezave s sarkoidozo. Najdene so bile povezave s HLA A28, DR-2, Dr15, zlasti DRB*1501 podtip. Od infekcijskih bolezni IU opisujejo pri lajmski boreliozii, toksokariazi, Epstein Barr virusni okužbi in HIV.³⁵⁻³⁷

IU večinoma poteka benigno, v skoro polovici primerov sicer kronično, z remisijo po nekaj, tudi desetih letih. Zdravljenje je običajno potrebno pri padcu vidne ostrine pod 0,5, če je prisotna neovaskularizacija, cistoidni makularni edem. Enkratna in večkratna periokularna aplikacija steroidov je lahko učinkovita v polovici primerov. Sicer je uveljavljena sistemska imunosupresivna terapija. Nekateri centri pristopajo k vitrektomiji, zlasti pri prisotnosti epiretinalnih membran in/ali kriokoagulaciji steklovinske baze. Diagnostična vitrektomija je pri otrocih le malokdaj indicirana.³⁸⁻⁴¹

Posteriorni uveitis (PU)

Pri otrocih gre najpogosteje za povezavo z okužbo – največkrat toksoplazmozo (v 70%), toksokariozo (v 10%), boleznijo mačje praske, tuberkulozo, sifilisom, herpes simpleks in citomegalo virusom, rubelo, ošpicami, kandido, od sistemskih bolezni pa lahko s sarkoidozo.

Toksoplazmoza

Toxoplasma gondii je znotraj celični parazit. Prek mačjega fecesa se izločajo oociste, ki po par dneh sporulirajo in postanejo infektivne. Živali kot vmesni gostitelji jih zaužijejo, ciste počijo in sprostijo organizme, ki se transformirajo v tahizoite, ki tvorijo ciste, obdane z bradizoiti. Okužba je možna z zaužitjem katerekoli od teh oblik, prenos je možen tudi z vodo, s krvjo, transplantati. Kongenitalni prenos je možen le pri okužbi med nosečnostjo, v 60% v tretjem trimestru nosečnosti, plod pa je najbolj ogrožen prvi trimester gestacije, predvsem z nevrološko prizadetostjo in toksoplazmičnim retinohoroiditisom. Izguba vida nastane zaradi prizadetosti makule, vidnega živca in/ali odstopa mrežnice po organizaciji močno prizadete steklovine. Na robu retinohoroidalnih brazgotin so možne subretinalne neovaskularne membrane, prizadet je lahko tudi sprednji očesni segment. Vzrok pogostih recidivov bolezni ni povsem pojasnjen, verjetne so rupture cist prisotnih v tkivu, hipersenzitivna reakcija in avtoimuni procesi. Pri celičnem imunskem odgovoru so prisotni makrofagi, CD4 in CD8 limfociti, številni citokini. Diagnoza je predvsem klinična, od laboratorijskih testov najbolj poznan barvni Sabin-Feldman test ni praktičen zaradi uporabe živih tahizoitov, bolj uporaben je imuno fluoresceinski protitelesni test (IFA) ali

ELISA. Polimerazni verižni reaktivni test (PCR) za detekcijo DNK parazita je potreben pri atipičnih primerih ali pri imunokompromitiranih bolnikih.

Za zdravljenje je pomembna preventiva okužbe z dobro higieno, prekuhavanjem hrane, še posebej pri imunokompromitiranih osebah. Nobeno zdravilo ni učinkovito za preprečitev recidiva, najpogosteje pa se predpisuje pirimetamin in sulfadiazin, opcije so še klindamicin, spiramicin, ki se koncentrira tudi v placenti. Glukokortikoidi so pri imunokompromitiranih kontraindicirani.⁴²⁻⁴⁴

Toksokariaza

Tudi očesna toksokariaza je diferencilano diagnostično v sklopu bele zenice. Kaže se kot kronični destruktivni endoftalmitis, lokalizirani posteriorni ali periferni granulom, vitreoretinalni absces zaradi zaužitja jajčec pasje gliste. Protivnetno je možno zdravljenje z lokalno ali sistemsko aplikacijo steroidov, z vitrektomijo. Terapija z antihelmintiki je vprašljiva, ker ni specifičnega zdravila.⁴⁵⁻⁴⁷

Primarno vnetne horiokapilaropatije

Pri otrocih in sicer so redke, opisovane predvsem pri najstnicah in mladih ženskah. Diagnosticirane so z indocianin zeleno angiografijo (ICGA), fluoresceinska angiografija (FA) pa je v pomoč pri odkrivanju razširjenosti bolezni, ishemije horiokapilarisa.

Multipli evanescentni sindrom belih pik (MEWDS) se kaže s številnimi belimi lisami v srednji periferiji žilnice, lahko z zajetjem vidnega živca. Na ICGA so vidne temne

hipofluorescentne lise, ki bolj kažejo na hipoperfuzijo in ne na perfuzijo horiokapilarisa, kar tudi razloži relativno benigni potek in izid bolezni. Opisovane so povezave s HLA-B51, pa tudi z respiratornimi infekti, hepatitis vakcinacijami. Funkcionalne spremembe v vidnem polju korelirajo s spremembami v ICGA – kot zmanjšana senzitivnost, enako elektroretinografija s fotoreceptorsko disfunkcijo.

Akutna posteriorna multifokalna plakoidna pigmentna epiteliopatija (APMPPE) ali akutna multifokalna ishemična horiokapilaropatija (AMIC) se prav tako pojavita pri najstnicah z izgubo vidne ostrine in rumeno belimi plakastimi lezijami na očesnem ozadju, najprej enostransko, nato obojestransko in spontano regresijo čez tedne, mesece. Začetni značilni znaki so fotopsije in motnje vida. V steklovini so prisotne celice. Elektrofiziološke spremembe so v primerjavi z MEWDS blažje, najverjetneje zaradi bolj fokalnih lezij pri APMPPE. Glukokortikoidna terapija pri teh spremembah ni indicirana, medtem, ko je lahko koristna pri *multifokalnem horioiditisu (MFC)* in *punktatni notranji horioideopatiji (PIC)* z vplivom na subretinalno fibrozo, neovaskularizacijo.

Druge za otroke še redkejša entiteta kot *serpiginozni horioiditis*, *domnevno očesni histoplazmozni sindrom (POHS)*, *akutna okulna zunanja retinopatija (AZOOR)* so opisovane predvsem pri mladih ženskah.⁴⁸⁻⁴⁹

Stromalni horioiditis

Večinoma gre za granulomatozno žarišče. Tipične bolezni so *Vogt-Koyanagi Harada sindrom* (meningoencefalitis,

vitiligo, poliosis, tinitus, hipacushis, panuveitis s tipično seroznim odstopom mrežnice), simpatična oftalmija, birdshot horioretinopatija, sarkoidoza, tuberkuloza, sifilis. Na ICGA so vidna hipofluorescentna žarišča, pri vaskulitisu pa kot difuzne horioidalne hiperfluorescence.^{10,50}

Akutna retinalna nekroza (ARN)

Gre za povezavo s herpes simpleks virusom (HSV1, HSV2), varicela zoster virusom (VZV) in s citomegalovirusom (CMV), večinoma brez spremljajočih imunoloških sprememb, verjetno pa modificiran imunski odgovor na viruse, na srečo le v 10% na obeh očeh. Diagnoza je večinoma klinična z rumenkasto belimi konfluirajočimi deli periferne mrežnice, z vitritisom, retinalnim vaskulitisom, papilitisom, znaki granulomatoznega AAU. Laboratorijsko potrjena bolezen je s PCR potrjena virusna DNK. Bolezen je vid ogrožujoča, oboleli predeli mrežnice odmrejo, atrofirajo, se nadomestijo z brazgotino. Pogosti so odstopi mrežnice – regmatogeni po raztrganinah v odmrli mrežnici, ali pa trakcijski. Bolezen je oftalmološka urgencia, ki zahteva čimprejšnji predpis virustatika sistemsko in intravitrealno. Šele po 48 do 72 urah takega zdravljenja je dopustno dodati kortikosteroide, sicer je možna še hitrejša progresija bolezni.⁵¹⁻⁵²

Panuveitis

Pri majhnih otrocih je zelo redek. Sicer je povezan s številnimi *vnetnimi boleznimi* od meningitisa, pljučnice, endokarditisa, septičnega artritisa, vnetja ušes in se kaže kot endogeni endoftalmitis. Diferencialno diagnostično je pomembna izključitev maškeradnega sindroma, sindroma bele zenice.

Behçetova bolezen je pri otrocih prisotna pod 10%, poteka pa z zapleti kot panuveitis z retinalnim vaskulitisom. Diagnostični kriteriji so znani – poleg ulceracij v ustih še prisotnost 2 znakov kot ponavljajoče genitalne ulceracije, kožne, očne spremembe.⁶

Simpatična oftalmija kot avtoimun odgovor na očesno travmo (unilateralno penetrantno, po ciklokoagulaciji, intraokularni operaciji) je bilateralen kroničen uveitis s perifernim multifokalnim horioiditisom, močno izraženim vitritisom. Motnja akomodacije je lahko zgodnji znak te oftalmije.⁵⁰

Vaskulitisi

Pri otrocih so redki, vendar ogrožajo vid, življenje. Pogostejše kot pri odraslih so povezani s sistemsko boleznijo, vendar redko z rdečim očesom. Razvrščajo se glede na velikost prizadetih žil. *Takayasu bolezen* prizadene tako majhne kot srednje in velike žile sistemsko in povzroča očesno ishemijo. *Kawasaki bolezen* (vročina, izpuščaj, koronarne anevrizme, AAU, konjunktivitis), *Cogan sindrom* (gluhost, aortitis, keratitis, uveitis, skleritis), poliarteritis nodoza zajamejo srednje in majhne žile. *Henoch Schoenlein*

purpura (purpura, glomerulonefritis), *Wegener granulomatoza* (granulomi dihal, glomerulonefritis, skleritis, orbitopatija), *Churg Strauss sindrom* (astma, nevropatija, orbitopatija) so bolezni malih žil. Vaskulitisi v povezavi z vezivnotkivno boleznijo zajamejo otrokove sklepe idr. organe kot *skleroderma* (Raynaud, kožna otrdelost, pljučna fibroza, ezofagealna disfunkcija, ledvična odpoved, hoiroideopatija), *dermatomiozitis* (mišična bolečina, oslabelost, izpuščaj, retinopatija), *polihondritis*, *sistemski lupus eritematosus* (vročina, izpuščaj, ledvična odpoved, encefalitis, suho oko, episkleritis, akutna retinopatija), *Sjogren sindrom* (suhe oči, usta, nevropatije). Lokalno zdravljenje so cikloplegiki, sicer pa je potrebno protivnetno sistemsko zdravljenje, večinoma z glukokortikoidi s hitrim učinkom pri preprečevanju tkivnega edema, propuščanja žilja, možne neovaskualizacije. Pozornost je potrebna glede možnosti okužb, zlasti z varicelo, očesne hipertenzije. Pri kroničnih stanjih so za kontrolo bolezni potrebna še druga imunosupresivna zdravila. Pri otrocih najpogosteje uporabljen metotreksat, azatioprin, ciklofosfamid imajo manj stranskih učinkov kot ciklosporin in mikofenolat mofetil. Obetavne so izkušnje z biološkimi zdravili (podrobnosti Ješe in Tomšič, Toplak in sod. v tej publikaciji).^{6, 17,23}

Zaključek

Kljub napredujočemu znanju, novim diagnostičnim in terapevtskim možnostim, je uveitis pri otrocih lahko še vedno kronično potekajoča in vid ogrožujoča bolezen. Poleg okužb gre za številne povezave s sistemskimi boleznimi, ki so otroku specifične in zahtevajo njemu lasten pristop, kar pomeni stalno povezanost in sodelovanje s pediatri, zlasti pediatri revmatologi in alergologi, za otroka najboljši izid, ne le oftalmološki, temveč tudi splošno zdravstveni in socialni.

Motnost prekatne vodke	Stopnja (Tyndall)	celice/polje
Media	+	6-15
Zmerna (iris, leča jasno vidni)	++	16-25
Izrazita (iris, leča dobro vidni)	+++	26-50
Močna (gosta prekatna vodka)	++++	50 +

Tabela 1: Graduacija celične eksudacije v sprednji prekat (vidno po Tyndall fenomenu svetlobnega žarka biomikroskopa)

Literatura

- 1 Majumder PD, Biswas J. Pediatric uveitis: an update. *Oman J Ophthalmol* 2013; 6: 140-50.
- 2 Tugal Tutkun I. Pediatric uveitis. *J Ophthalmol Vis Res* 2011; 6: 259-69.
- 3 Acharya NR, Tham VM, Esterberg E, Borkar DS, Parker JV, Vinoya AC, Uchida A. Incidence and prevalence of uveitis: results from the Pacific ocular inflammation study. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131: 1405-12.
- 4 Miserocchi E, Fogliato G, Modorati G, Bandello F. Review on the worldwide epidemiology of uveitis. *Eur J Ophthalmol* 2013; 23: 705-17.
- 5 Clarke LA, Guex-Crosier Y, Hofer M. Epidemiology of uveitis in children over a 10- year period. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 633-7.
- 6 Edelsten C. Uveitis. V: Taylor D, Hoyt CS (ur). *Pediatric ophthalmology and strabismus*. 3. dopolnjena izdaja. Edinburgh: Elsevier Saunders, 2005.
- 7 De Boer J, Wulfratt N, Rothova A. Visual loss in uveitis of childhood. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 879-84.
- 8 Shields CL, Parsons HM, Shields CL. Lesions simulating retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1991; 28: 338-40.
- 9 Fink CW, Cimaz R. Early onset sarcoidosis : not a benign disease. *J Rheumatol* 1997; 24: 174-7.
- 10 Rathinam SR, Vijayalakshmi P, Namperumalsamy P. Vogt Koyanagi Harada syndrome in children. *Ocul Immunol Inflamm* 1998; 6: 155-61.
- 11 Edelsten C, Reddy MA, Stanford MR et al. Visual loss associated with pediatric uveitis in English primary and referral centres. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 676-80.

- 12 Holland GN, Stiehm ER. Special considerations in the evaluation and management of uveitis in children. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 867-78.
- 13 Jones NP. Uveitis introduction: The basics. Moorfields Eye Hospital Uveitis course and symposium 2004; 1-9.
- 14 Rosenbaum JT, Wernick R. Selection and interpretation of laboratory tests for patients with uveitis. *Int Ophth Clin* 1990; 30: 238-43.
- 15 Bernasconi O, Papadia M, Herbort CP. Sensitivity of laser flare photometry compared to slit-lamp cell evaluation in monitoring anterior chamber inflammation in uveitis. *Int Ophthalmol* 2010; 30: 495-500.
- 16 Tugal Tutkun I, Herbort CP. Laser flare photometry: a noninvasive, objective and quantitative method to measure intraocular inflammation. *Int Ophthalmol* 2010; 30: 453-64.
- 17 Toplak N, Stirn Kranjc B, Avčin T. Sistemsko zdravljenje kroničnega neinfektivnega uveitisa pri otrocih. Izbrana poglavja iz oftalmologije, Uveitis. Ljubljana: Fotokop, 2014.
- 18 Kanski JJ, Shun Shin GA. Systemic uveitis syndromes in childhood – an analysis of 340 cases. *Ophthalmology* 1984; 91: 1247-51.
- 19 Nussenblatt RB. Anterior uveitis. In: *Uveitis: Fundamentals and Clinical Practice*. 2. izdaja. St Louis: Mosby, 1996.
- 20 Rothova A, Van Veenendaal W, Linssen Aglasius E, Kijlstra A, De Jong P. Clinical features of acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 1987; 103: 137-45.
- 21 Agrawal RV, Murthy S, Sangwan V, Biswas J. Current approach in diagnosis and management of anterior uveitis. *Indian J Ophthalmol* 2010; 58: 11-9.
- 22 Jones NP. Major review – Fuchs' heterochromic uveitis. *Am J Ophthalmol* 1987; 103: 137-45.

- 23 Ješe R, Tomšič M. V: Izbrana poglavja iz oftalmologije, Uveitis. Ljubljana: Fotokop, 2014.
- 24 Chia A, Lee V, Graham EM, et al. Factors related to severe uveitis at diagnosis in children with juvenile idiopathic arthritis in a screening program. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 757-62.
- 25 Cole TS, Frankovich J, Iyer P, et al. Profiling risk factors for chronic uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a new model of EHR-based research. *Pediatric Rheumatol* 2013; 11: 7-9.
- 26 Angeles Han ST, Yeh S, Vogler LB. Updates on the risk markers and outcomes of severe juvenile idiopathic arthritis associated uveitis. *Int J Clin Rheumatol* 2013; 8: 1-13.
- 27 Pavesio CE, Decory HH. Treatment of ocular inflammatory conditions with loteprednol etabonate. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 455-9.
- 28 Cvenkel B. Glavkom pri uveitisu. V: Izbrana poglavja iz oftalmologije, Uveitis. Ljubljana: Fotokop, 2014.
- 29 Lam La, Lowder CY, Baerveldt G, et al. Surgical management of cataracts in children with juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 772-8.
- 30 Magli A, Forte R, Rombetto L, Alessio M. Cataract management in juvenile idiopathic arthritis: simultaneous versus secondary intraocular lens implantation. *Ocul Immunol Inflamm* 2013;
- 31 Meacock WR, Spalton DJ, Bender L, Antcliff R, Heatley C, Stanford MR, Graham EM. Steroid prophylaxis in eyes with uveitis undergoing phacoemulsification. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 1122-4.
- 32 Vitale AT, Graham E, De Boer J. Juvenile idiopathic arthritis associated uveitis: clinical features and complications, risk factors for severe course, and visual outcome. *Ocul Immunol Inflamm* 2013; 21: 478-85.

- 33 YU HH, Chen PC, Wang LC, Lee JH, Lin YT, Yang YH, Lin CP, Chiang BL. Juvenile idiopathic arthritis associated uveitis: a nationwide population based study in Taiwan. *Plos One* 2013; 8: 1-8.
- 35 Mehta PJ, Alexander JL, Sen HN. Pediatric uveitis: new and future treatments. *Curr Opin Ophthalmol* 2013; 24: 453-62.
- 36 Parolli MP, Abicca I, Sapia A, Bruschi S, Pivetti Pezzi P. Intermediate uveitis: comparison between childhood-onset and adult-onset disease. *Eur J Ophthalmol* 2014; 24: 94-100.
- 37 Chan CK, Wu ZH, Luk FO, Liu DT, Fan AH, Lee VY, Lai TY. Clinical characteristics of intermediate uveitis in Chinese patients. *Ocul Immunol Inflamm* 2013; 21: 71-6.
- 38 Vidovič Valentinčič N, Kraut A. Intermediarni uveitis. *Zdrav Vestn* 2010; 79:I – 131-9.
- 39 BenEzra D, Cohen E, Maftzir G. Uveitis in children and adolescents. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 444-8.
- 40 Rothova A. Medical treatment of cystoid macular edema. *Ocul Immunol Inflamm* 2002; 10: 239-46.
- 41 Deane JS, Rosenthal AR. Course and complications of intermediate uveitis. *Acta Scand Ophthalmol* 1998; 75:82-4.
- 42 Bosch Driessen LE, Berendschot TT, Ongkosuwito JV, Rothova A. Ocular toxoplasmosis: clinical features and prognosis of 154 patients. *Ophthalmology* 2002; 109: 869-78.
- 43 Logar J, Kraut A, Stirn Kranjc B, Vidovič Valentinčič N. Seroprevalence of toxoplasma antibodies among patients with ocular disease in Slovenia. *J Infection* 2003; 46:73-4.
- 44 Rothova A. Ocular involvement in toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 371-7.
- 45 Woodhall D, Starr MC, Montgomery SP, Jones JL, Lum F, Read RVV, Moorthy RS. Ocular toxocariasis: epidemiologic, anatomic, and therapeutic variations based on a survey of ophthalmic subspecialists. *Ophthalmology* 2012; 119: 1211-7.

- 46 Logar J, Šoba B, Kraut A, Stirn Kranjc B. Seroprevalence of Toxocara antibodies among patients suspected of ocular toxocariasis in Slovenia. *Korean J Parasitol* 2004; 42:137-40.
- 47 Shields JA. Ocular toxocariasis: a review. *Surv Ophthalmol* 1984; 28: 361-81.
- 48 Kongyai N, Pathanapitoon K, Sirirungsi W, Kunavisarut P, De Groot Mijnes JD, Rothova A. Infectious causes of posterior uveitis and panuveitis in Thailand. *Jpn J Ophthalmol* 2012; 56: 390-5.
- 49 Herbort CP. Posterior uveitis: new insights given by indocyanine green angiography. *Eye* 1998; 12: 757-9.
- 50 Goto H, Rao NA. Sympathetic ophthalmia and Vogt Koyanagi Harada syndrome. *Int Ophthalmol Clin* 1990; 30: 279-85.
- 51 Kraut A. Herpetične okužbe in uveitis. V: Izbrana poglavja iz oftalmologije, Uveitis. Ljubljana: Fotokop, 2014.
- 52 Guex Crosier Y, Rochat C, Herbort CP. Necrotizing herpetic retinopathies. *Ocul Immunol Inflamm* 1997; 4: 259-65.

GLAVKOM PRI UVEITISU

Barbara Cvenkel

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Glavkom se razvije pri 10 do 20% bolnikov z uveitisom in je pomemben vzrok za nepovratno poslabšanje vidne funkcije. Zvišanje očesnega tlaka je posledica neravnovesja med nastajanjem in odtekanjem prekatne vodke zaradi različnih vzrokov. Glavkom je pogostejši pri Fuchs-ovem heterokromnem uveitisu, Posner-Schlossman-ovem sindromu, herpetičnem uveitisu in pri uveitisu povezanim z juvenilnim idiopatskim artritism. Prikazano je zdravljenje glavkoma in priporočila za spremljanje bolnikov po intravitrealni aplikaciji kortikosteroidov.

Uvod

Glede na podatke ocenjujejo, da je prevalenca uveitisa 35 primerov, njegova incidenca pa 15 primerov na 100.000 oseb.¹ Glavna vzroka za nepovratno poslabšanje vida pri bolnikih z uveitisom sta cistoidni makularni edem in glavkom. Večja ogroženost za nastanek glavkoma pri bolnikih z uveitisom ni le posledica samega vnetja, temveč tudi stranskih učinkov kortikosteroidne terapije, ki predstavlja temeljno zdravljenje uveitisa.

Glavkom se pojavi pri 10 do 20% bolnikov z uveitisom.²⁻³ Pogostejši je pri anteriornem uveitisu s kroničnim potekom, še zlasti pri Fuchs-ovem heterokromnem uveitisu, Posner-Schlossman-ovem sindromu, uveitisu povezanim s herpetičnim vnetjem in z juvenilnim idiopatskim artritism.

Patogeneza glavkoma pri uveitisu

Zvišanje očesnega tlaka (OT) nastane zaradi kombinacije različnih dejavnikov, ki povzročijo neravnovesje med nastajanjem in odtekanjem prekatne vodke v očesu. Ti dejavniki so:

- Sprememba v sestavi prekatne vodke (povečanje proteinov, vnetnih mediatorjev in povečanje viskoznosti)
- Spremenjeno nastajanje prekatne vodke (zmanjšano zaradi vnetja ciliarnika)
- Zmanjšano odtekanje prekatne vodke skozi trabekulum
- Povečano odtekanje prekatne vodke po uveoskleralni poti

Zato je lahko kljub oviranem odtekanju prekatne vodke skozi zakotje OT nizek, če prevladuje manjše nastajanje in povečano odtekanje prekatne vodke po uveoskleralni poti. Zvišan OT je lahko posledica samega aktivnega vnetja trabekuluma, nezadostne protivnetne terapije, sekundarnih strukturnih sprememb trabekuluma in/ali kortikosteroidne terapije.

Glavkom odprtega zakotja je pogostejši kot glavkom z zaprtim zakotjem. Povečanje upora pri odtekanju prekatne vodke skozi zakotje nastane zaradi mehanične zapore trabekuluma (z vnetnimi celicami, proteini, debrisom, fibrinom zaradi porušene hemato-okularne bariere) in zaradi samega vnetja trabekuluma. Vnetni mediatorji (rho kinaza), nekateri prostaglandini in citokini, ki jih izločajo vnetne celice, dodatno povečajo vnetje in lahko sprožijo neovaskularizacijo zakotja.

Sekundarni angularni glavkom pri uveitisu povzročijo različni mehanizmi. Zaprtje zakotja s pupilarnim blokom nastane zaradi posteriornih sinehij v celem obsegu zenice, ki preprečujejo kroženje prekatne vodke iz zadnjega v sprednji prekat. Zaradi povečanega tlaka v zadnjem prekatu se pojavi "iris bombé". Periferne anteriorne sinehije so zaplet očesnega vnetja, imajo široko bazo in lahko prerastejo zakotje v celem obsegu. Redko je zaprtje zakotja posledica edema in rotacije ciliarnika navzpred.

Učinek kortikosteroidov na trabekulum

Pri 1/3 bolnikov z uveitisom je povišanje OT posledica kortikosteroidne terapije.⁴ Povišanje OT je odvisno od odmerka, kemične strukture kortikosteroida, pogostosti in vrste aplikacije, trajanja terapije in posameznikove občutljivosti na kortikosteroidno terapijo ("kortikosteroidni responder" - večje povišanje OT). Med zdravo populacijo je malo kortikosteroidnih responderjev (cca 5%), delež le-teh se poveča pri osebah z že zmanjšanim odtekanjem prekatne vodke skozi trabekulum. Zvišanje OT se največkrat pojavi po 2-6 tednih kortikosteroidne terapije, vendar lahko nastane kadarkoli. Bolj ogroženi so bolniki s primarnim glavkomom odprtega zakotja, očesno hipertenzijo, pozitivno družinsko anamnezo glavkoma, revmatoidnim artritismom, otroci in starejši ter diabetiki.

Očesni tlak se zviša zaradi povečanega upora pri odtekanju prekatne vodke skozi trabekulum, ki nastane na več načinov. Kortikosteroidi povečajo sintezo proteinov in kopičenje ekstraceličnega matriksa v intertrabekularnih prostorih, zavirajo fagocitozo endotelijskih celic in stabilizirajo lizosomske membrane s posledičnim

kopičenjem mukopolisaharidov.⁵⁻⁷ Kortikosteroidi tudi zavirajo migracijo in proliferacijo trabekularnih endotelijskih celic in povečajo ekspresijo interceličnih adhezijskih molekul.⁸ Vse naštetu povzroči zmanjšano odtekanje prekatne vodke skozi trabekulum.

Znaki/simptomi in klinični pregled

Pri hitro nastalem, močnem povišanju OT ima lahko bolnik meglen vid, bolečine v in okrog očesa, fotofobijo in mavrične kroge okrog izvorov svetlobe. Oko je rdeče in roženica motna. S kliničnim pregledom določimo prisotnost in obseg perifernih anteriornih goniosinehij, ocenimo izgled papile in testiramo vidno polje. Pogosto je OT močno povišan, kljub začetnim izpadom v vidnem polju. Če so optični mediji dovolj prozorni, nam pri oceni in spremljanju glavkomske okvare pomagajo slikovne tehnike kot so optična koherenčna tomografija, konfokalna laserska oftalmoskopija in skenirajoča laserska polarimetrija. Optična koherenčna tomografija sprednjega segmenta (AS-OCT) nam prikaže zakotje tudi pri motni roženici, ultrazvočna biomikroskopija pa ciliarnik, ki je lahko spremenjen pri kronični očesni hipotoniji.

Vrste uveitisov, ki so pogosto povezani z nastankom glavkoma

Fuhs-ov heterokromni uveitis

Je redka oblika idiopatskega, unilateralnega, kronično potekajočega iridociklitisa, ki ga lahko spremlja heterokromija. Vnetje v sprednjem prekatu je največkrat

blago, brez posteriornih sinehij, pogosta je subkapsularna posteriorna katarakta in sekundarni glavkom odprtega zakotja. Incidenca glavkoma je med 13-59%, z večjo pojavnostjo pri daljšem spremljanju uveitisa. Kortikosteroidi so slabo učinkoviti pri zdravljenju uveitisa in le dodatno povišajo OT. Medicamentna terapija za znižanje OT je manj učinkovita pri daljšem trajanju uveitisa, zato je pogosto potrebna operacija.

Posner-Schlossman-ov sindrom ali glavkomatociklična kriza

Značilna za sindrom so kratkotrajna in ponavljajoča blaga vnetja, ki jih spremlja močno povišanje OT (40-70 mmHg). Porast OT korelira s koncentracijo prostaglandinov v prekatni vodki. Vnetje ponavadi hitro spontano izzveni. Glavkom nastane pri 25% primerov. Patogeneza ni pojasnena, nastanek povezujejo z imunskimi dejavniki, virusno etiologijo (herpes simpleks in citomegalovirus) in različnimi alergijskimi reakcijami. Zdravljenje temelji na zmanjševanju vnetja z nesteroidnimi protivnetnimi kapljicami (npr. diklofenak 0,1%) in/ali topičnimi kortikosteroidi ter s peroralnimi nesteroidnimi antirevmatiki. Očesni tlak znižamo s peroralnimi zaviralci encima karboanhidraza (acetazolamid 250 mg 3-4x dnevno).

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Prevalenca glavkoma pri uveitisu povezanim z JIA je med 35-42%.^{9,10} Ogroženost za nastanek glavkoma je največja med bolniki s kronično potekajočim, blagim vnetjem. Glavkom odprtega zakotja je pogostejši. Zaradi perifernih anteriornih sinehij lahko nastane tudi sekundarni angularni

glavkom. Če topično in peroralno medikamentno zdravljenje ni učinkovito, je potrebna čimprejšnja operativna terapija (trabekulektomija z antimetaboliti oziroma vstavitev drenažnega implanta).

Herpetični uveitis

Sekundarni glavkom je najpogostejši zaplet herpetičnega uveitisa. Prevalenca glavkoma je med 10-54% .¹¹ Značilno je akutno povišanje OT ob aktivnem herpetičnem vnetju , ki ga lahko povzročijo herpes simpleks, varicella-zoster ali citomegalovirus. Močno povišanje OT nastane zaradi vnetja trabekuluma (trabekulitis) in obstrukcije trabekuluma z vnetnimi celicami in debrisom. Vnetje je enostransko, včasih poteka s hipopionom, fibrinsko eksudacijo, hifemo, nastajajo posteriorne sinehije in sektorska ali difuzna atrofija šarenice. Očesni tlak znižamo s topično in peroralno antiglavkomo terapijo, pogosto je potrebna operativna terapija. Recidive uveitisa zmanjšamo z dolgotrajno profilaktično virustatično terapijo.

Zdravljenje glavkoma pri uveitisu

Medikamentno zdravljenje

Zdravljenje vnetja in glavkoma je povezano; pogosto zmanjšanje vnetja z učinkovito protivnetno terapijo zniža OT. Učinek antiglavkomske terapije na znižanje OT pri uveitisu je zelo variabilen. Zdravila izbora so topični beta blokatorji in zaviralci karboanhidraze. Če znižanje OT ni zadostno, uvedemo peroralno terapijo z zaviralci karboanhidraze. Če je zvišanje OT posledica dolgotrajne

kortikosteroidne terapije, le-to če je možno, nadomestimo z imunosupresivno terapijo ali biološkimi zdravili. Prostaglandinski analogi (latanoprost, travoprost, bimatoprost) učinkovito znižajo OT in ne povečajo tveganja za nastanek cistoidnega makularnega edema in anteriornega uveitisa.¹²

Operativna terapija

Akutno povišanje OT zaradi pupilarnega bloka nastane zaradi sekluzije pupile. Včasih z medikamentno terapijo (midriatik, protivnetna terapija in tkivni aktivator plazminogena injiciran v sprednji prekat) uspemo vzpostaviti kroženje prekatne vodke iz zadnjega v sprednji prekat. Laserska iridotomija je le začasen poseg, saj se zaradi ponavljajočega vnetja hitro zaraste. Učinkovitejša je kirurška iridektomija z ali brez sinehiolize ali operacija katarakte.

1. Filtracijska operacija pri uveitisu

Indicirana je takrat, kadar je OT visok, kljub maksimalni prenosljivi antiglavkomski terapiji. Pogoj za uspešno operacijo je čim manjše intraokularno vnetje oziroma odsotnost vnetja nekaj mesecv pred posegom. Vnetje zmanjšamo lahko s predoperativno topično ali sistemsko kortikosteroidno terapijo ter s periokularno ali intravitrealno aplikacijo kortikosteroidov (triamcinolona) ob zaključku kirurškega posega. Intraoperativna aplikacija antimetabolitov (5-fluorouracila) je izboljšala uspeh trabekulektomij, vendar je po 5-letih uspešnih 67% trabekulektomij (definicija uspeha vključuje tudi tiste z urejenim OT s topičnim beta blokatorjem).¹³ Pri glavkomu povezanim z JIA primarna trabekulektomija ni uspešna, zato

je kot prvi poseg vstavitev glavkomskega drenažnega implanta boljša izbira.

2. Glavkomski drenažni implantanti (GDI)

GDI so indicirani po predhodni neuspešni filtracijski operaciji, ali kot primarni poseg, še posebej pri glavkomu povezanim z JIA. Ogroženost za nastanek pooperativne hipotonije je manjše pri GDI. Dolgoročni rezultati pri uveitičnem glavkomu so dobri, pri 87% od 36 oči je bil 5 let po vstavitvi Molteno drenažnega implanta OT urejen.¹⁴ Tudi drugi GDI so bili uspešni po 1 letu pri več kot 90% operiranih oči.¹⁵

3. Ciklodestruktivni posegi

Ti posegi pogosto poslabšajo vnetje in lahko povzročijo močno znižanje OT s kronično hipotonijo in ftizo zrkla. V retrospektivni študiji, v kateri so analizirali 263 oči z refraktarnim glavkomom, pri katerih je bila napravljena trasnaskleralna ciklofotokoagulacija ciliarnika z diodnim laserjem, je bil delež hipotonije pri uvetičnem glavkomu (19%) večji kot pri drugih vrstah glavkoma.¹⁶

Priporočila za spremljanje bolnikov po intravitrealni aplikaciji kortikosteroidov¹⁷

Odstranjevanje intravitrealno apliciranih kortikosteroidov poteka skozi zakotje in preko hemato-retinalne bariere v retinalne in horoidalne žile. Trajanje učinka intravitrealno apliciranih kortikosteroidov je odvisno od razpolovnega časa, razporeditve in hitrosti odstranjevanja učinkovine iz steklovine.

Triamcinolon acetonid (TA) je slabo vodotopen, zato je njegovo odstranjevanje iz steklovine počasno (razpolovni čas 19 dni). Znižanje intravitrealne koncentracije TA je hitrejše pri očeh po vitrektomiji (razpolovni čas 3,2 dneva) in pri afakiji.

Implanti s počasnim sproščanjem

Retisert (Bausch and Lomb, Rochester, NY) je nerazgradljiv intravitrealni implant s počasnim sproščanjem fluocinolon acetonida (približno 30 mesecev), ki se ga fiksira na sklero. Retisert 0,59 mg je registriran za zdravljenje neinfektivnega posteriornega uveitisa.

Ozurdex (Allergan, Inc., Irvine, CA) je razgradljiv implant, ki sprošča deksametazon. Implant se vstavi v steklovino s pomočjo injektorja. Največja koncentracija deksametazona v steklovini je 2-3 mesece po injiciranju.

Takoj po intravitrealni aplikaciji se OT zaradi povečanja volumna lahko močno zviša. Skok OT je večji pri glavkomskih bolnikih, fakihi, hiperopiji in po injiciranju s tanko iglo. Očesni tlak se spontano zniža na normalno vrednost po 15 – 120 minutah, oziroma po daljšem času pri glavkomskih bolnikih. Paracenteza zmanjša velik skok OT. Očesni tlak preverimo 30 minut po intravitrealni aplikaciji kortikosteroida.

Pogostnost očesne hipertenzije (OHT)

Po aplikaciji 4 mg triamcinolon acetonida se OHT pojavi pri 32% oseb. Po fluocinolon acetonidu (Retisert) pa je bil OT enak ali večji kot 30 mmHg pri 61,4% oseb. Po aplikaciji Ozurdex-a se je pojavila OHT pri 10 -15% oseb.

Trajanje OHT je odvisno od vrste in odmerka. Po intravitrealni aplikaciji 4 mg triamconolon acetona se OHT pojavi po 2-4 tednih in traja od 1-9 mesecev, z najvišjimi vrednostmi po 2-12 tednih. Po Retisert implantu se OHT pojavi po 2-4 tednih, najvišje vrednosti so po 24-28 tednih in OT se zniža po 12 mesecih po implantaciji. Po Ozurdex-u so najvišji OT izmerili 60 dni po implantaciji, z normalizacijo OT po 6 mesecih.

Dejavniki ogroženosti za OHT po intravitrealni aplikaciji so podobni kot pri topični kortikosteroidni terapiji: otroci in mlade osebe, uveitis, že prisoten glavkom, OHT po predhodni aplikaciji kortikosteroida, visok odmerek in implantacija Retisert-a.

Spremljanje

Pregled pred intravitrealno aplikacijo za identifikacijo dejavnikov tveganja za pojav OHT

Meritev OT 30 minut po aplikaciji

Kontrole OT: 1 teden po aplikaciji triamcinolon acetona, oziroma 2 tedna po implantaciji Ozurdexa, nato vsake 2 tedna prvi mesec, in nato mesečno prvih 6 mesecev (za triamcinolon in Ozurdex) in dlje pri implantaciji Retisert-a. Pri večini bolnikov z OHT, OT zadovoljivo znižamo z antiglavkomske terapije. Le po implantaciji Retisert-a, je bila potrebna antiglavkomska operacija pri 45% bolnikov.

Literatura

- 1 Siddique SS, Suelves AM, Baheti U, Foster CS. Glaucoma and uveitis. *Surv Ophthalmol* 2013;58:1-10.
- 2 Moorthy RS, Mermoud A, Baerveldt G, Minckler DS, Lee PP, Rao NA. Glaucoma associated with uveitis. *Surv Ophthalmol* 1997;41:361-94.
- 3 Takahashi T, Ohtani S, Miyata K, Miyata N, Shirato S, Mochizuki M. A clinical evaluation of uveitis-associated secondary glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2002;46:556-62.
- 4 Becker B. Intraocular response to topical corticosteroids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1965;4:198-205.
- 5 Tektas OY, Lütjen-Drecoll E. Structural changes of trabecular meshwork in different kinds of glaucoma. *Exp Eye Res* 2009;88:769-75.
- 6 Matsumoto Y, Johnson DH. Dexamethasone decreases phagocytosis by human trabecular meshwork cells in situ. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:1902-7.
- 7 Singh IP, Ahmad SI, Yeh D, Challa P, Herndon LW, Allingham LW, et al. Early rapid rise in intraocular pressure after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol* 2004;138:286-7.
- 8 Underwood JL, Murphy CG, Chen J, Franse-Carman L, Wood I, Epstein DL, et al. Glucocorticoids regulate transendothelial fluid flow resistance and formation of intercellular junctions. *Am J Physiol* 1999;277:330-42.
- 9 De Boer J, Wulffraat N, Rothova A. Visual loss in uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol* 2003;87:879-84.
- 10 Foster CS, Havrlikova K, Baltatzis S, Christen WG, Merayo-Llones J. Secondary glaucoma in patients with juvenile rheumatoid arthritis-associated iridocyclitis. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:576-9.
- 11 Miserocchi E, Waheed NK, Dios E, Christen W, Merayo J,

Roque M, et al. Visual outcome in herpes simplex virus and varicella virus uveitis: a clinical evaluation and comparison. *Ophthalmology* 2002;109:1532-7.

12 Chang JH, McCluskey P, Missotten T, Ferrante P, Jalaudin B, Lightman S. Use of ocular hypotensive prostaglandin analogues in patients with uveitis: does their use increase anterior uveitis and cystoid macular oedema? *Br J Ophthalmol* 2008;92:916-21.

13 Towler HM, McCluskey P, Shaer B, Lightman S. Long-term follow-up of trabeculectomy with intraoperative 5-fluorouracil for uveitis-related glaucoma. *Ophthalmology* 2000;107:1822-8.

14 Molteno AC, Sayawat N, Herbison P. Otago glaucoma surgery outcome study: long-term results of uveitis with secondary glaucoma drained by Molteno implants. *Ophthalmology* 2001;108:605-13.

15 Ceballos EM, Parrish RK, Schiffman JC. Outcome of Baerveldt glaucoma drainage implants for treatment of uveitic glaucoma. *Ophthalmology* 2002;109:2256-60.

16 Murphy CC, Burnett CA, Spry PG, Broadway DC, Diamond JP. A two centre study of the dose-response relation for transscleral diode laser cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1252-7.

17 Kiddee W, Trope GE, Sheng L, Beltran-Agullo L, Smith M, Strungaru MH, et al. Intraocular pressure monitoring post intravitreal steroids: a systematic review. *Surv Ophthalmol* 2013;58:291-310.

VITREKTOMIJA IN UVEITIS

Mojca Globočnik Petrovič

Očesna klinika , Univerzitetni klinični center Ljubljana

Uvod

Vitrektomijo pri uveitisu lahko naredimo za postavitev diagnoze - diagnostična vitrektomija ali pa vitrektomijo naredimo v terapevtske namene- terapevtska vitrektomija, in sicer pri klasičnih indikacijah za vitrektomijo ali kot nadomestilo ali dodatek k ustaljenemu zdravljenju.

1. Diagnostična vitrektomija

Diagnozo uveitisa postavimo, med drugim, tudi s klinično sliko v določenem kliničnem kontekstu. Dilema nastane, če klinične slike ne moremo dobro opredeliti zaradi motnjav v steklovini in posledično zastrtega zadnjega očesnega segmenta, če je klinična slika atipična ali če ni primerne odgovora na konvencionalno zdravljenje. V teh primerih je za postavitev diagnoze in ločevanje med infekcijsko, vnetno ali neoplastično etiologijo potrebno odvzeti in analizirati vzorec steklovine, mrežnice, subretinalnega ali žilničnega tkiva. Najpogosteje gre za potrditev malignih obolenj, npr znotrajočesnega limfoma ali vnetja.¹ Primarni znotrajočesni limfom se v 65 % do 90 % razvije v limfom centralnega živčnega sistema, zato se moramo tudi iz tega stališča zavedati, da je hitra diagnostika pomembna.² Diagnoza znotrajočesnega limfoma je velikokrat postavljena z zamudo.¹

Diagnostično vitrektomijo uporabimo pri nekaterih infekcijskih obolenjih z atipično prezentacijo, npr.:

- pri sumu na infekcijski posteriorni uveitis, kot je npr. subakutni endoftalmitis povzročen s *Propionibacterium acnes*,
- pri virusnem vnetju (herpetični nekrozantni uveitis, akutna retinalna nekroza (ARN), progresivni zunanji retinalni nekrozi (PORN) in
 - pri glivičnem vnetju.

Za neinfekcijske uveitise velja, da je vitrealna biopsija edino diagnostično sredstvo za dokaz primarnega intraokularnega limfoma ali za znotraj očesno Whippleovo bolezen.³

Tudi za druge neinfekcijske entitete, kot so maškaradni sindrom, pri primarnem in sekundarnem limfomu, metastazah, žilničnemu melanomu, atipični prezentaciji očesne sarkoidoze so vzorci steklovine, mrežnice ali žilnice merodajni za postavitve diagnoze.

Kako odvezamemo vzorce za analizo?

Pri 23 gauge ali 25 gauge pars plana vitrektomiji odvezamemo 1 do 2ml nerazredčene steklovine pri zaprti infuziji in še vzorec razredčene steklovine iz kasete, pri odprti infuziji. Oba vzorca vnesemo v transportni medij in odpošljemo v citološki laboratorij za analizo narave celic-citologijo in pretočno citometrijo. Iz kasete odvzeti vzorec odpošljemo za mikrobiološke preiskave, za imunohistokemijo in pretočno citometrijo.

Pri nekaterih boleznih, ki so primarno lokalizirane v nevrosenzorični mrežnici ali retinalnem pigmentnem epiteliju, je potrebno odvzeti vzorec mrežnice ali žilnice; npr. pri atipični prezentaciji toksoplazmoze, herpetičnem retinitisu ali kandida retinitisu ali sarkoidozi in limfomu, ki se prezentira pod retinalnim pigmentnim epitelijem.⁴⁻⁶

Možnost zapletov pri tovrstni biopsiji je večja kot pri biopsiji steklovine; lahko povzročimo intraoperativno raztrganino mrežnice, krvavitev v steklovino ali subretinalno, odstop mrežnice, katarakto in v končni fazi lahko tudi atrofijo očesa.⁷

Kaj v vzorcu analiziramo?

Citologija je zlati standard za potrditev malignih celic, občutljivost za prepoznavanje malignosti je od 31% do 77%.⁸ Občutljivost je nižja zaradi hitrega propadanja limfomskih celic, zato je nujen hiter transport v transportnem mediju in takojšnja analiza.

Lahko naredimo **imunohistokemijo** odvzetega vzorca. Z imunohistokemičnimi metodami prikažemo celice s specifičnimi antigeni, ki se vežejo na označena monoklonalna protitelesa, tako z mikroskopskim pregledom imunofluorescence preparatov, kot s pretočno citometrijo.^{9,10} Z obema tehnikama imunofenotipiziramo limfocite, kar je uporabno pri diagnozi limfoma. Večina znotrajceličnih limfomov je B- limfocitnih, ki se vežejo na specifične markerje (CD-19, CD-20, and CD-22).¹⁰

Z encimskoimunskim testom- ELISO (angl. Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) ali s citometričnim testom - CBA (angl. Cytometric Bead Array) analiziramo vsebnost specifičnih **citokinov** v steklovini, ki so diferencialno diagnostično pomembni. Interleukin (IL) -10 je povezan z B celičnim limfomom, IL-6 z vnetnimi obolenji.¹¹ Za primarni znotrajčesni limfom je značilno razmerje koncentracije med IL-10 in IL-6 večje od 1.¹²

Vzorec steklovine lahko služi za **mikrobiološko kulturo ali PCR** pri diagnostiki infektivnih uveitisov.

Analizo znotrajočesnih protiteles opravimo z uporabo Witmerjevega koeficienta (razmerje med specifičnim protitelesi/ vsemi IgG v prekatni vodici ali steklovini in specifičnim protitelesi/ vsemi IgG v serumu). Diagnostična potrditev za lokalno znotrajočesno sintezo je razmerje, večje od 4.¹³

Z analizo protiteles v očesu potrdimo diagnozo očesne toksokare.¹⁴ Lahko je v pomoč pri diagnostiki toksoplazmoze, vnetja povzročenega s herpes simpleks virusom in varičela zoster virusom.^{15,16}

2. Terapevtska vitrektomija

je metoda izbora zdravljenja klasičnih indikacij za vitrektomijo tudi pri uveitičnih bolnikih. Obstaja možnost terapevtske vitrektomije kot dodatek k ustaljenemu zdravljenju, pa tudi kot nadomestilo za ustaljeno zdravljenje samo.

Terapevtska vitrektomija pri klasični indikaciji za vitrektomijo

Uvetis spremljajo številne komplikacije zadnjega segmenta vključno z odstopom mrežnice, epiretinalno membrano s trakcijo in CME, foramnom makule in motnjavami v steklovini. Indikacije za vitrektomijo so enake kot pri bolnikih brez uveitisa. Preglednost med samo vitrektomijo je lahko slabša zaradi ozke zenice in posteriornih sinehij. Večje je tveganje za pooperativno hipotonijo.¹⁶ Pomembno je vedeti, da so zapleti pogostejši in prognoza za vid je običajno slabša, kot pri očeh brez uveitisa.

Vitrektomije ne smemo delati pri aktivnem uveitisu. Edino aktivno vnetje pri katerem je vitrektomija indicirana, je

endoftalmitis in ANR.¹⁷ Tudi pri dobro kontroliranem in umirjenem uveitisu lahko zaradi vnetne narave samega posega izzovemo pooperativno večjo vnetno reakcijo kot običajno. Take oči je potrebno preoperativno in pooperativno agresivno protivnetno obravnavati.

Terapevtska vitrektomija kot nadomestilo ali dodatek k ustaljenemu zdravljenju

Možnost terapevtske vitrektomije za zmanjšanje aktivnosti bolezni kot dodatek k ustaljenemu zdravljenju ali celo kot nadomestilo za ustaljeno zdravljenje je v fazi raziskav ni multicentričnih randomiziranih, kontroliranih študij. Nimamo idealnih kandidatov za zdravljenje.

Leta 2005 sta Matthias Becker in Janet Davis izdala članek, ki zajema pregled literature o vlogi vitrektomije pri zdravljenju uveitisa, natančneje, če lahko z vitrektomijo izboljšamo vid, zmanjšamo aktivnost bolezni ali zmanjšamo CME pri bolnikih z uveitisom (44 člankov, 1762 oči, intermediarni uveitis 850 oči, vidna ostrina je bila boljša pri 70%, manj sistemske terapije v 25 člankih, CME se je zmanjšal od 36 % na 18 % postoperativno).¹⁸ Ugotovila sta, da je sicer vitrektomija skoraj vedno priporočena, vendar nimamo pravega potrdila v smislu randomiziranih in kontroliranih študij.

V manjši pilotski prospektivni študiji so ugotavljali ali lahko z vitrektomijo izboljšamo intermediarni uveitis do te mere, da bolniki ne potrebujejo imunosupresivne terapije.¹⁹ Dvajset oči z aktivnim uveitisom kljub kortikosteroidni terapiji so randomizirali in zdravili z vitrektomijo, v drugi skupini z metotreksatom. Osem od 11 oči, ki so jih zdravili z vitrektomijo niso več potrebovali peroralne terapije ob koncu sledenja (po skoraj 6 letih), 3 so imeli CME ob vstopu v

študijo, po vitrektomiji je nastopila regresija pri vseh. V skupini na metotreksatu so imeli perzistentno vnetje 4 od 8 oči, pri 2 od 3 je po uvedbi metotreksata prišlo do regresije CME.

V drugi študiji iz prikaza primerov juvenilnega idiopatskega uveitisa lahko povzamemo, da se z vitrektomijo zmanjša število relapsov.²⁰

Kakšen je mehanizem morebitnega zmanjšanja aktivnosti vnetja ali vpliva na zmanjšanje relapsa ni določeno. Hipotetično z vitrektomijo odstranimo vnetne celice in mediatorje vnetja, ki v očesu lahko povzročajo perzistentno vnetje ali reaktivacijo vnetja.^{21,22}

Pomembno je vedeti, da se po vitrektomiji intravitrealno aplicirana zdravila kot npr. anti VEGF ali steroidi hitreje splavljajo in je učinek kratkotrajnejši, oziramo je potrebna pogostejša aplikacija teh zdravil.²²

Zaključki

Diagnostična vitrektomija je metoda izbora za postavitev diagnoze znotraj očesnega limfoma in uporabna diagnostična metoda pri atipičnih prezentacijah uveitisa.

Pri odločitvi glede zdravljenja z vitrektomijo je potrebno pretehtati številne dejavnike glede možnosti izboljšanja, oziroma komplikacij pri vsakem posamezniku posebej, glede na alternativno morda drugo zdravljenje ali samo opazovanje. Z vitrektomijo lahko odstranimo motnjave v steklovinu in vplivamo na klasične indikacije za vitrektomijo in tako izboljšamo vidno ostrino. Natančen mehanizem morebitnega opisanega zmanjšanja vnetne aktivnosti po vitrektomiji, je neznana.

Literatura

- 1 Margolis R, Brasil OF, Lowder CY, et al. Vitrectomy for the diagnosis and management of uveitis of unknown cause. *Ophthalmology* 2007;114:1893-97.
- 2 Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE, et al. Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an Int Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group symposium. *Oncologist* 2011;16:1589-99.
- 3 Rickman LS, Freeman WR, Green WR, Feldman ST, et al. Brief report: uveitis caused by *Tropheryma whippelii* (Whipple's bacillus). *N Engl J Med* 1995;332:363-6.
- 4 Freeman WR, Wiley CA, Gross JG, Thomas EL, et al. Endoretinal biopsy in immunosuppressed and healthy patients with retinitis. Indications, utility, and techniques. *Ophthalmology* 1989;96:1559-65.
- 5 Rutzen AR, Ortega-Larrocea G, Dugel PU, Chong LP, et al. Clinicopathologic study of retinal and choroidal biopsies in intraocular inflammation. *Am J Ophthalmol* 1995;119:597-611.
- 6 Levy-Clarke GA, Byrnes GA, Buggage RR, Shen DF, et al. Primary intraocular lymphoma diagnosed by fine needle aspiration biopsy of a subretinal lesion. *Retina* 2001;21:281-4.
- 7 Johnston RL, Tufail A, Lightman S, et al. Retinal and choroidal biopsies are helpful in unclear uveitis of suspected infectious or malignant origin. *Ophthalmology* 2004;111:522-8.
- 8 Davis JL. Diagnosis of intraocular lymphoma. *Ocular Immunol Inflamm* 2004;12:7-16.
- 9 Davis JL, Solomon D, Nussenblatt RB, Palestine AG, et al. Immunocytochemical staining of vitreous cells. Indications, techniques, and results. *Ophthalmology* 1992;99:250-256.
- 10 Davis JL, Viciano AL, Ruiz P. Diagnosis of intraocular lymphoma by flow cytometry. *Am J Ophthalmol*. 1997;124:362-72.
- 11 Chan CC, Whitcup SM, Solomon D, Nussenblatt RB.

Interleukin-10 in the vitreous of patients with primary intraocular lymphoma. *Am J Ophthalmol* 1995;120:671-3.

12 Chan CC. Molecular pathology of primary intraocular lymphoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2003;101:175-92.

13 Dussaix E, Cerqueti PM, Pontet F, Bloch ME. New approaches to the detection of locally produced antiviral antibodies in the aqueous of patients with endogenous uveitis. *Ophthalmologica* 1987;194:145-9.

14 Benitez del Castillo JM, Herreros G, Guillen JL, Fenoy S, et al. Bilateral ocular toxocariasis demonstrated by aqueous humor enzyme-linked im-mu-no-sor-bent assay. *Am J Ophthalmol* 1995;119:514-6.

15 Ronday MJ, Ongkosuwito JV, Rothova A, Kijlstra A. Intraocular anti-Toxoplasma gondii IgA antibody production in patients with ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1999;127:294-300.

16 de Boer, JH, Verhagen C, Bruinenberg M, Rothova A, et al. Serologic and polymerase chain reaction analysis of intraocular fluids in the diagnosis of infectious uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1996;121:650-8.

17 Turno-Krecicka A, Misiuk-Hojlo M, Grzybowski A, Oficjalska-Mlynczak J, Jakubowska-Kopacz M, Jurowska-Liput J. Early vitrectomy and diagnostic testing in severe infectious posterior uveitis and endophthalmitis. *Medical Sci Monit* 2010;16:CR296-300.

18 Becker M, Davis J. Vitrectomy in the treatment of uveitis. *Am J Ophthalmol* 2005;140:1096-105.

19 Quinones K, Choi JY, Yilmaz T, Kafkala, C, Letko E, Foster CS. Pars plana vitrectomy versus immunomodulatory therapy for intermediate uveitis: a prospective, randomized pilot study. *Ocul Immunol Inflamm* 2010;18:411-7.

20 Trittibach P, Koerner F, Sarra GM, Garweg JG. Vitrectomy for juvenile uveitis: prognostic factors for the long-term functional outcome. *Eye (Lond)* 2006;20:184-190

21 Scott RA, Haynes RJ, Orr GM, Cooling RJ, Pavesio CE, Charteris DG. Vitreous surgery in the management of chronic endogenous posterior uveitis. *Eye (Lond)* 2003;17:221-7.

22 Davis J. What are the indications for vitrectomy in a patient with uveitis? In: Foster CS, ed. *Curbside Consultation in Uveitis: 49 Clinical Questions*. Thorofare, NJ: SLACK Incorporated; 2012:137-9.

UVEITIS IN VNETHNE REVMATIČNE BOLEZNI

Rok Ješe, Matija Tomšič

Klinični oddelek za revmatologijo,

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Uvod

Vnetne revmatične bolezni so heterogena skupina bolezni večinoma nepojasnjene etiologije. Patogenetsko ozadje vseh predstavlja neustrezen odziv imunskega sistema na telesu lastne antigene, ki se izraža z raznoliko klinično sliko in lahko prizadene vse organske sisteme. Prizadetost oči je za nekatere vnetne revmatične bolezni značilna; vpletene so lahko domala vse očesne strukture, najpogostejša očesna manifestacija pa je prav uveitis.¹

Uveitis pri vnetnih revmatičnih boleznih

Akutni anteriorni uveitis je najpogostejše povezan s **spondiloartritis**i, kamor prištevamo ankilozirajoči spondilitis, psoriatični artritis, enteropatični artritis in reaktivni artritis.² Pri kar 60% pacientov z akutnim anteriornim uveitisom je v ozadju ena od oblik spondiloartritisa.¹ Uveitis je v tem primeru običajno enostranski z izmenjujočo prizadetostjo enega in drugega očesa, redko pa opazamo tudi kronični bilateralni anteriorni uveitis.^{1, 3} Študije kažejo, da je akutni anterioni uveitis prisoten pri 25-40% bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom, 5-20% bolnikov z reaktivnim artritisom, 7-10% bolnikov s

psoriatičnim artritisom in 25-35% pacientov z enteropatičnim artritisom.¹

Etiologija spondiloartritisov ni poznana, osnovni bolezenski proces pa je vnetje narastišč kit in mišičnih tetiv (entezitis) ter priležne kostnine.² Z izjemo psoriatičnega artritisa se spondiloartritis najpogosteje pojavljajo pri mlajših odraslih, ankilozirajoči spondilitis pogosteje pri moških.^{2, 3} Ob dejstvu, da vse našteje bolezenske entitete povezujejo klinična slika, odsotnost revmatoidnega faktorja, rentgenske spremembe in genetsko ozadje (prisotnost HLA-B27 tkivnega antigena), se je zaradi možnosti hitrejša postavitve diagnoze razvil koncept spondiloartritisa, ki ga nadalje glede na pretežno prizadetost sklepov delimo na aksialni in periferni. O prevladujoči aksialni prizadetosti govorimo, kadar v klinični sliki opazamo postopen pojav vnetne hrbtne bolečine – gre za praviloma več kot 3 mesece trajajočo topo bolečino v predelu hrbtenice, ki se zmanjša s telesno aktivnostjo, ne izboljša v mirovanju, bolnika pa ponoči prisili, da vstane, ob čemer se bolečina zmanjša. Pri prevladujoči prizadetosti perifernih sklepov gre najpogosteje za asimetričen mono- ali oligoartikularni artritis, ki pretežno prizadene sklepe spodnjih okončin.^{2, 4} Entezitis opazamo tudi v predelu narastišč vezivnih struktur na petnico, medenico in prsni koš, med zunajsklepne manifestacije pa poleg uveitisa prištevamo še kožne spremembe, kronično vnetje črevesne sluznice in prizadetost srca.^{2, 4}

V diagnostiki spondiloartritisa nam laboratorijske preiskave niso v veliko pomoč, izjema je določitev HLA-B27, ki je pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom prisoten v več kot 90%.^{2, 3} Od vzpostavitve predhodno opisanega koncepta spondiloartritisa za postavitev diagnoze aksialnega spondiloartritisa ni več obvezno radiološko dokazati

sakroilitisa, kar je bil v preteklosti najpogostejši razlog za zamudo pri postavitvi diagnoze.^{2, 4}

Za umiritev vnetja, lajšanje bolečin ter ohranjanje gibljivosti prizadetih sklepov ob začetku zdravljenja najpogosteje uporabljamo nesteroidne antirevmatike, ki jim ob neučinkovitosti ali nezadostni učinkovitosti pri periferni prizadetosti najprej dodamo sulfasalazin in če ta ni učinkovit, uvedemo zaviralce tumorje nekrotizirajočega faktorja-alfa (TNF-alfa). Pri aksialni prizadetosti pa bolnike, ki jim nesteroidni antirevmatiki ne pomagajo, pričnemo zdraviti z zaviralci TNF-alfa.^{2, 3, 5}

Pri zdravljenju akutnega anteriornega uveitisa v prvi vrsti prihajajo v poštev glukokortikoidne kapljice ter midriatik za preprečitev posteriornih sinehij. Raziskave v večini primerov kažejo, da se pogostnost epizod uveitisa pri zdravljenju osnovne bolezni z zaviralci TNF-alfa bistveno zmanjša, nasprotno pa v nekaterih poročilih zadnjih let zlasti ob zdravljenju z etanerceptom, ki je topni receptor za TNF-alfa, ugotavljajo povečano število zagonov anteriornega uveitisa ali celo sprožitev prvega zagona uveitisa.^{3, 6}

Kronični anteriorni uveitis najpogosteje opazamo v povezavi s sarkoidozo, od vnetnih revmatičnih bolezni pa je v ozadju najpogosteje **juvenilni idiopatski artritis (JIA)**.¹ Gre za heterogeno skupino bolezni, za katero je značilen kronični artritis s pričetkom v otroški dobi. Glede na klasifikacijo po ILAR (International League Against Rheumatism) ločimo šest oblik bolezni: oligoartikularno, poliartrikularno (seropozitivno in seronegativno), sistemsko (Stillova bolezen), psoriatično, z entezitisom povezano in nediferencirano obliko.³

Kronični anteriorni uveitis se najpogosteje pojavlja v sklopu oligoartikularne oblike JIA (za katero je med drugim značilna prisotnost protijedrnih protiteles – ANA), zadnje raziskave pa kažejo, da je verjetno bolj kot sam vzorec sklepne prizadetosti pomembna povezava s prisotnostjo ANA. Neredko se uveitis pojavlja tudi pri psoriatični in z entezitisom povezani obliki JIA, pri ostalih oblikah bolezni pa je redek.^{1, 3} Kronični anteriorni uveitis se na splošno pojavlja pri 12-17% otrok z JIA, navadno zgodaj v poteku bolezni. V dveh tretjinah prizadene obe očesi in je večinoma le blago simptomatski, kljub temu pa v tretjini primerov lahko povzroča hujše zaplete, vključno s slepoto.^{1, 3, 7}

Etiologija JIA ni poznana, najverjetneje je večvzročna z jasno genetsko predispozicijo.^{3, 7} Najpogostejša je oligoartikularna oblika, ki se večinoma pojavlja pri otrocih v starosti med 1 in 7 let, klinično pa se kaže z asimetrično prizadetostjo največ štirih sklepov, zlasti kolen, malih sklepov nog in rok ali gležnjev. Prisotna je jutranja okorelost, pogosto tudi oteklina prizadetih sklepov, bolečina pa velikokrat ni izrazita.³ Kronični anteriorni uveitis je najpomembnejša zunajsklepna manifestacija oligoartikularnega JIA, ki lahko pusti resne dolgoročne posledice; nasprotno pa sklepna simptomatika pogosto spontano izzveni in večinoma ne pušča trajnejših okvar.^{3, 7}

V diagnostiki nam laboratorijske preiskave niso v veliko pomoč, predvsem pri sistemske obliki JIA pa praviloma beležimo povišane vnetne parametre, zvišan nivo feritina in patološke vrednosti hepatograma. Od imunoseroloških preiskav je smiselna določitev protiteles proti znotrajceličnim antigenom (HEp-2). Pri oligoartikularni obliki JIA z uveitisom so ANA prisotna v 75%.^{1, 3} Ob sumu na poliartrikularno obliko je priporočljiva tudi določitev revmatoidnega faktorja

in rentgensko slikanje skeleta, saj ta oblika lahko poteka z erozivnimi spremembami in trajnimi okvarami sklepov.³

Zlasti pri oblikah JIA, pri katerih se pogosteje pojavlja kronični anteriorni uveitis, je za zgodnje odkritje, pravočasen pričetek zdravljenja in s tem preprečitev trajnih posledic uveitisa potrebno redno spremljanje pri okulistu.^{1, 3}

Cilj zdravljenja JIA je remisija bolezni. V nekaterih primerih to dosežemo že z nesteroidnimi antirevmatiki in/ali znotrajsklepnimi injekcijami glukokortikoidov. Ob vztrajanju otekanja v sklepe, jutranje okorelosti oz. zmanjšane gibljivosti se odločimo za sintetizirana zdravila t.i. temeljne terapije (DMARD - Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs), v prvi vrsti metotreksat. (3) Vedno bolj se pri trdovratni bolezni uveljavljajo tudi biološka DMARD, npr. zaviralci TNF-alfa, zlasti pri sistemski obliki pa po začetnem zdravljenju z glukokortikoidi prihaja v poštev zaviralec interleukina 1 – anakinra in/ali zaviralec interleukina 6 – tocilizumab.^{1, 3}

Kronični anteriorni uveitis praviloma zahteva stalno zdravljenje. Včasih v začetku zadostujejo lokalne aplikacije glukokortikoidov, v nekaterih primerih pa je zaradi uveitisa potrebna uvedba sistemske imunomodulirajoče terapije.^{1, 3, 7}

Behçetova bolezen je posebna oblika vaskulitisa, ki lahko prizadene žile vseh velikosti, tako arterijske kot venske cirkulacije.^{2, 3} Poleg značilnih razjed ustne sluznice in/ali spolovila, je ena od glavnih manifestacij te bolezni uveitis, ki je lahko anteriorni (56-79%), intermediarni (18-66%) ali posteriorni (3-29%), lahko pa gre za panuveitis z mrežničnim vaskulitisom (29-41%). (1) Bolezen največkrat prizadene obe očesi, po podatkih zadnjih študij pa se hipopion pojavlja le v 9% primerov, kar je najverjetneje

posledica zgodnejše postavitve diagnoze in učinkovitejšega zdravljenja.¹ Pojav mrežničnega vaskulitisa v vsakem primeru bistveno poslabša prognozo vida.^{1, 3}

Etiologija Behçetove bolezni ni poznana, pri bolnikih z azijskim poreklom je značilna povezava s prisotnostjo HLA-B51 tkivnega antigena.³ Bolezen je v zahodni Evropi in Združenih državah Amerike redka, bistveno pogostejša pa je v deželah vzdolž »Svilne ceste«, zlasti v Turčiji.³ Zbolijo večinoma mladi odrasli med 20. in 40. letom starosti.^{2, 3} Boleče razjede ustne votline in spolovila najverjetneje povzročata moten odziv nevtrofilcev in limfocitov, sicer pa gre patogenetsko za vaskulitis predvsem malega in srednjega žilja, ki relativno pogosto prizadene venski sistem, kjer povzročata tromboze. Poleg oči so pogosto prizadeti še koža (nodozni eritem z ulceracijami, psevdofolikulitis) in sklepi, življenje ogrožajoča pa je lahko ruptura arterijske anevrizme ali vaskulitis v povirju gastrointestinalnega trakta oz. centralnega živčnega sistema.^{2, 3}

Diagnoza temelji na klinični sliki, za postavitev diagnoze je nujna prisotnost razjed ustne sluznice. V izvidih laboratorijskih preiskav beležimo povišane vnetne parametre, lahko tudi anemijo in blago levkocitozo. Pri bolnikih z meningoencefalitisom v sterilni cerebrospinalni tekočini opazimo povišano koncentracijo proteinov in pleocitozo, na magnetno-resonančnem slikanju glave pa so v možganovini največkrat vidne difuzno razporejene fokalne lezije.³

Režim zdravljenja je odvisen predvsem od vrste in stopnje prizadetosti organskih sistemov. Za razjede sluznic in kožne spremembe praviloma zadoščajo lokalne aplikacije glukokortikoidov, lahko v kombinaciji s kolhicinom.^{2, 3} Pri sistemski prizadetosti poleg sistemskih glukokortikoidov

uporabljamo imunomodulirajoča zdravila kot so ciklosporin, azatioprin in ciklofosfamid, zadnja leta pa v ospredje prihajajo zaviralci TNF-alfa, predvsem infliksimab. V primeru pojava tromboz se dodatno poslužujemo antikoagulacijske terapije.^{2, 3}

Pri zdravljenju anteriornega uveitisa večinoma zadoščajo lokalne aplikacije glukokortikoida in midriatika v obliki kapljic, ob pojavu intermediarnega ali posteriornega vaskulitisa pa kapljice ne prodirajo dovolj učinkovito v globlje očesne strukture, zato so potrebne periokularne injekcije deksametazona ali pa terapija s sistemskimi glukokortikoidi in imunomodulirajočimi zdravili, ki je zdravljenje izbora tudi pri retinalnem vaskulitisu.^{2, 3}

Poleg opisanih vnetnih revmatičnih bolezni je uveitis značilna manifestacija sindroma Vogt-Koyanagi-Harada, pri nas redke avtoimunske bolezni, ki v prvi prsti prizadene pigmentirane strukture (natančneje proteine v melanocitih).⁹ V sklopu vnetnih revmatičnih bolezni se uveitis redko pojavlja še pri revmatoidnem artritisu in sistemskem lupus eritematozusu ter nekaterih oblikah primarnega vaskulitisa: granulomatozi s poliangiitisom (Wegenerjeva granulomatoza), eozinofilni granulomatozi s poliangiitisom (Churg-Straussin sindrom), krioglobulinemičnem vaskulitisu, Kawasakijevi bolezni, Coganovem sindromu in relapsnem polihondritisu.^{1, 2, 3, 10, 11}

Zaključek

Uveitis je pogosto ena od značilnih manifestacij nekaterih vnetnih revmatičnih bolezni. Pri opredeljevanju etiološko nepojasnjene uveitisa, še zlasti ob sumu na povezavo s katero od vnetnih revmatičnih bolezni, je zato v prvi vrsti pomembna usmerjena anamneza. Ključna so vprašanja o bolečini vnetnega tipa v sklepih oz. hrbtenici, otekanju sklepov, jutranji okorelosti, morebitnih kožnih spremembah ali razjedah po ustni sluznici oz. spolovilu. V primeru pozitivne usmerjene anamneze je potrebna nadaljnja laboratorijska in slikovna diagnostika.

Literatura

- 1 Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman, MH. Rheumatology. Philadelphia: Mosby-Elsevier; 2011.
- 2 Tomšič M, Praprotnik S. Revmatološki priročnik za družinskega zdravnika. Ljubljana: Revma.net; 2012.
- 3 Imboden JB, Hellman DB, Stone JH. Current diagnosis & treatment: Rheumatology. New York: McGraw-Hill; 2013.
- 4 Rudwaleit M, Van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009; 68 (6): 777-83.
- 5 Van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Ruben BV, Landewe R et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2011; 70 (6): 905-8.

- 6 Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum*, 2007; 56 (10): 3248-52.
- 7 Qian Y, Acharya NR. Juvenile idiopathic arthritis associated uveitis. *Curr Opin Ophthalmol*, 2010; 21 (6): 468.
- 8 Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Altunbas HH, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol*, 2004; 138 (3): 373-80.
- 9 Damico FM, Bezerra FT, Da Silva GC, Gasparin F, Yamamoto JH. New insights into Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Arq Bras Oftalmol*, 2009; 72 (3): 413-20.
- 10 Barisani-Asenbauer T, Maca SM, Mejdoubi L, Emminger W, Machold K, Auer H. Uveitis - a rare disease often associated with systemic diseases and infections - a systematic review of 2619 patients. *Orphanet J Rare Dis*, 2012; 7 (1): 57.
- 11 Sivaraj RR, Durrani OM, Denniston AK, Murray PI, Gordon C. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 2007; 46 (12): 1757-62.

BOLNIK Z UVEITISOM – DIAGNOSTIČEN PRISTOP PRED NAPOTITVIJO K REVMATOLOGU

Nataša Gašperšič

Klinični oddelek za revmatologijo,

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Uvod

Uveitis je vnetje, ki zajema šarenico, ciliarnik in žilnico očesa. Vnetno dogajanje na očeh je lahko izolirano idiopatsko očesno vnetje, lahko pa le ena od manifestacij sicer sistemskih bolezni. Sistemske bolezni, pri katerih se pojavlja, so lahko različne avtoimunske bolezni (sarkoidoza ali različne vnetne revmatične bolezni), z mikroorganizmi povzročene bolezni (npr. toksoplazmoza, tuberkuloza, okužba s citomegalovirusom idr.), neoplazme (npr. limfom), uveitis je lahko tudi stranski učinek zdravljenja z zdravili (npr. z bisfosfonati, moksifloksacinom).¹ V obravnavo bolnika z uveitisom je zato nemalokrat poleg oftalmologa vključenih več različnih specialistov, med njimi tudi revmatolog.

Pri etiološki opredelitvi uveitisa je v prvi vrsti pomemben lokalni očesni status, ki vključuje opredelitev mesta primarnega vnetnega dogajanja (anteriorni, intermediarni, posteriorni uveitis ali panuveitis), sliko vnetnega dogajanja (simetričnost, kontinuiteta), njegov potek (akutni, s ponovitvami ali kronični).² Med revmatičnimi boleznimi, pri katerih je ena od možnih kliničnih manifestacij tudi uveitis, so spondiloartritisi (ankilozirajoči spondilitis, reaktivni artritis,

enteropatični ali psoriatični artritis), juvenilni idiopatski artritis, sistemske vezivno tkivne bolezni (sistemski lupus eritematosus (SLE), Sjogrenov sindrom), različni vaskulitisi (npr. Behcetova bolezen, Coganov sindrom, granulomatoza s poliangiitisom (Wegenerjeva granulomatoza), vaskulitis centralnega živčnega sistema, krioglobulinemični vaskulitis, urtikarielni vaskulitis, Kawasakijska bolezen, relapsni polihondritis). Te bolezni običajno spremljajo dodatni sistemski simptomi in znaki. Pri opredeljevanju, v kolikor gre dejansko za katero od bolezni iz te skupine, pa so v pomoč tudi usmerjene preiskave.

Osnovne laboratorijske preiskave

Pri bolnikih je smiselno opraviti osnovne laboratorijske preiskave, ki vključujejo pregled krvne slike, vnetnih kazalcev, kot sta C-reaktivni protein (CRP) in hitrost sedimentacije eritrocitov (SR), biokemične preiskave in pregled urina. Te sicer običajno ne zadoščajo za dokončno etiološko opredelitev, lahko pa usmerijo diagnostičen postopek. Pri vnetnih revmatičnih boleznih so v ospredju znaki aktivnega sistemskega vnetnega dogajanja; povišani so vnetni označevalci (SR in CRP), pogosta je poliklonalna gamopatija, serumski albumin je znižan, v krvni sliki vidimo običajno normocitno anemijo in trombocitozo. Levkopenija in/ali limfopenija dopuščata možnost SLE, lahko Sjogrenovega sindroma, eozinofilija pa eozinofilne granulomatoze s poliangiitisom (Churg-Straussin sindrom) ali nodoznega poliarteritisa.

Presejalne specialne laboratorijske preiskave v smer revmatičnih bolezni

Med specialnimi preiskavami, ki so v pomoč pri prepoznavanju različnih revmatičnih bolezni, je pomembno določanje avtoprotiteles. Tako ob sumu na revmatično bolezen opravimo v prvi vrsti presejalne imunoserološke preiskave. V posebnih primerih opravimo tudi specifične genetske preiskave.

Presejalni test na celicah Hep-2

Pri tej preiskavi se določa protitelesa proti znotrajceličnim antigenom, katerih vir so gojene človeške malignomske celice Hep-2 (humane epitelijske laringealne karcinomske celice). Protitelesa iz seruma bolnikov reagirajo z antigeni teh celic. Z uporabo metode indirektna imunofluorescence se opazuje vzorec imunofluorescence na celicah Hep-2 in glede na tip imunofluorescence oceni, kje v celici so lokalizirani tarčni antigeni. Protitelesa, ki jih s to metodo določamo, razdelimo v tri večje skupine: protitelesa proti antigenom jedra (ANA), proti antigenom citoplazme in antigenom celice v delitvi. Negativen rezultat pomeni, da serum preiskovanca ne vsebuje protiteles. V primeru vidne imunofluorescence že njen tip posredno nakazuje možen tarčni antigen, na katerega so se vezala protitelesa iz bolnikovega seruma (npr. pri homogeni jedrni imunofluorescenci je možen antigen dvojnovijačna DNK, pri lisasti jedrni imunofluorescenci so antigeni različni proteini ali (dezoksi)ribonukleoproteini jedra, pri mitohondrijski citoplazemski imunofluorescenci je antigen lahko kompleks piruvat dehidrogenaze). Poleg tipa imunofluorescence se pri preiskavi Hep-2 še semikvantitativno ovrednoti količino ANA, titer ANA. Pri bolnikih z vnetno revmatično boleznijo

ugotavljamo običajno ANA v titru 1 : 160 ali več, pogostnost njihovega pojavljanja pri različnih boleznih pa je različna: tako so pri SLE ANA prisotna pri 95 – 100% bolnikov, pri Sjogrenovem sindromu pri 60 – 80%. Titer ANA se v poteku bolezni običajno ne spreminja bistveno, razen ob uporabi terapevtskih posegov, pri katerih se ta odstranjujejo (npr. plazmafereza). Pri interpretaciji izvida je potrebno upoštevati dejstvo, da se ANA lahko pojavljajo tudi pri zdravih osebah (pogostejše je to pri ženskah, s starostjo narašča pogostnost pojavljanja teh protiteles), ali tudi pri drugih, nerevmatičnih boleznih (npr. organsko specifičnih avtoimunskih boleznih, kot je primarna biliarna ciroza, avtoimunski tiroiditis, perniciozna anemija, pri bolnikih s kroničnimi okužbami, rakavo boleznijo).

Presejalni test ENA

S to preiskavo se določa prisotnost protiteles proti topnim celičnim antigenom. Test temelji na tehniki precipitacije v gelu. Protitelesa iz bolnikovega seruma precipitirajo določene antigene iz pripravljenih antigenskih substratov (izvlečka iz zajčjega timusa (rabbit thymus extract – RTE) ali zdrave človeške vranice (human spleen extract – HSE)). S to metodo lahko natančno identificiramo nekaj pogostejših protiteles, ki so značilno povezana s posameznimi revmatičnimi boleznimi (npr. protitelesa proti antigenu Sm so povezana s SLE, protitelesa proti antigenoma Ro in La so povezana s SLE in Sjogrenovim sindromom, proti Jo-1 s polimiozitisom ali dermatomiozitisom, proti Scl-70 s sistemsko sklerozo). Vseh antigenov, do katerih precipitacije v postopku pride, pa ni mogoče identificirati. V takem primeru govorimo o protitelesih neznane specifičnosti

proti antigenom posameznega antigenskega substrata (RTE in/ali HSE).

Določitev protiteles proti citoplazemskim antigenom nevtrofilnih granulocitov – ANCA

Z metodo imunofluorescence se podobno kot pri testu Hep-2, le da so v tem primeru uporabljene celice nevtrofilni granulociti, ugotavlja prisotnost protiteles proti različnim encimom azurofilnih granul nevtrofilnih granulocitov (ANCA). Ločimo dva tipa imunofluorescence: citoplazemski (c-ANCA) in perinuklearni ali objedrni (p-ANCA) tip. Antigeno specifičnost ANCA je potrebno potrditi z ustreznimi testi, običajno se uporablja encimsko - imunski test na trdnem nosilcu (ELISA). c-ANCA se v večini primerov (80-90%) vežejo na proteinazo 3 (PR3) v citoplazmi nevtrofilnih granulocitov in so prisotna v serumih bolnikov z granulomatozo s poliangiitisom (Wegenerjevo granulomatozo). Protitelesa, ki dajejo sliko p-ANCA, najpogosteje (v 50 % primerov) prepoznavajo encim mieloperoksidazo (MPO) in so običajno označevalec sistemskih nekrotizirajočih vaskulitisov, kakršna sta mikroskopski poliangiitis ali eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom (Churg-Straussin sindrom). Atipična ANCA so posebna podskupina protiteles, ki dajejo večinoma p-ANCA tip imunofluorescence, lahko pa tudi atipičen vzorec. Ta ne prepoznavajo PR3 ali MPO, pač pa se vežejo na druge encime (npr. katepsin G, laktoferin, elastazo idr.) in pri diagnostiki vaskulitisov niso pomembna. Lahko so spremljevalka drugih bolezni (npr. kronične vnetne črevesne bolezni, avtoimunskega hepatitisa, kronične okužbe, idr.).

Protitelesa proti revmatoidnemu faktorju - RF

To so protitelesa, uperjena proti antigenskim determinantam na Fc fragmentu človeškega imunoglobulina G (IgG). Za določanje RF so na voljo različni testi – temeljni metodi sta Waaler-Rosejev test in lateksna aglutinacija, s katerima dokazujemo prisotnost RF razreda IgM. Waaler-Rosejev test je hemaglutinacijski test, ki temelji na sposobnosti RF, da aglutinira ovčje eritrocite, ki imajo na površini vezana človeška protieritrocitna protitelesa. Pri lateks testu pa so s človeškimi IgG prekriti delci lateksa, ti tvorijo agregate ob prisotnosti IgM RF. Z ELISA je mogoča tudi kvantitativna določitev vseh treh razredov RF, poleg IgM tudi IgG in IgA. RF je eden od diagnostičnih kriterijev za revmatoidni artritis, višji titri RF so povezani z agresivnejšim potekom bolezni. Nekateri oblike revmatoidnega artritisa imajo lahko negativen IgM RF, pozitiven pa IgG RF. Čeprav je RF prisoten pri 70-80% bolnikov z revmatoidnim artritisom, je RF nespecifičen marker. Prisoten je namreč lahko tako pri zdravih preiskovancih (pri 5%, s starostjo pa pogostnost narašča, 15 % starejših od 70 let ima RF), tistih z drugimi oblikami revmatičnih bolezni (npr. Sjogrenov sindrom, SLE, mešana krioglobulinemija idr.) pa tudi pri različnih nerevmatskih boleznih (različne okužbe, jetrna ciroza, idr.).

Protitelesa proti citruliniranim peptidom – ACPA

ACPA so protitelesa proti citruliniranim peptidom, ki jih določamo z metodo ELISA in so značilna za revmatoidni artritis. Prisotna so pri 50-70 % bolnikov z revmatoidnim artritisom, prisotna so tudi pri 15 – 30 % bolnikov, ki nimajo RF. Napovedujejo agresivnejši potek bolezni.³

Tipizacija HLA

Tkivni antigeni HLA so raznoliki glikoproteini, ki so izraženi na površini celic. Delimo jih v razreda I (HLA-A, -B in -C) in II (HLA-DR, -DQ in -DP). Glikoproteine razreda I HLA najdemo na površini vseh telesnih celic z jedrom in tudi na trombocitih, medtem ko so glikoproteini razreda II izraženi na specializiranih celicah, imenovanih antigen predstavitvene celice. Prisotnost genskega označevalca HLA B27 je eno od diagnostičnih meril za spondiloartritis, pri katerem se v klinični sliki uveitis, najpogosteje akutni anteriorni uveitis, pogosto pojavlja. Pomembno pa je tudi nosilstvo genskega označevalca HLA B51, ki je v tesni povezavi z razvojem Behcetove bolezni, čeprav nosilstvo za bolezen ni diagnostično.⁴

Radiološke preiskave

Radiološke preiskave imajo pomembno mesto v diagnostiki aksialnega spondiloartritisa, potrditev sakroiliitisa je diagnostično za ankilozirajoči spondiloartritis. Standardna radiološka preiskava je klasično rentgensko slikanje sakroiliakalnih sklepov v ustreznih projekcijah (v projekciji po Barsonyu). Vnetni proces na sakroiliakalnih sklepih odražajo skeletne spremembe v smislu ob sklepne skleroze, erozij, razširitve sklepne špranje vse do ankiloze sklepa.

Zaključek

Pri bolniku z uveitisom je vedno potrebna natančna anamneza. V primeru navajanja kliničnih težav, ki bi dopuščale možnost vnetne revmatične bolezni (npr. artralgijske, vnetne bolečine v križu, sicca simptomatika, kožne spremembe, recidivne afte, fotodermatoza idr.) in/ali klinično pomembnih odklonih v presejalnih imunoseroloških preiskavah (Hep-2, ENA, ANCA, RF, ACPA) ali ob sumu na spondiloartritis z rentgenskim slikanjem potrjenim sakroiliitisom, je potrebna napotitev k revmatologu.

Literatura

- 1 Barisani-Asenbauer T, Maca SM, Mejdoubi L, Emminger W, Machold K, Auer H. Uveitis- a rare disease often associated with systemic diseases and infections- a systematic review of 2619 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7: 57-63.
- 2 Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005; 140: 509-16.
- 3 Kveder T, Božič B. Določanje najpomembnejših organsko nespecifičnih protiteles pri vnetnih revmatskih boleznih. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Koželj M, Černelč P, eds. *Interna medicina*. 4. izd. Littera picta; 2011. p. 1401-6.
- 4 Zamecki KJ, Jabs DA. HLA typing in uveitis: use and misuse. *Am J Ophthalmol.* 2010; 149: 189-93.

SARKOIDOZA IN SARKOIDOZA NA OČEH

Marjeta Terčelj

Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo,

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Očesna sarkoidoza se pojavi v približno tretjini bolnikov s sarkoidozo. Stopnja razširjenosti prizadetosti oči in sarkoidoze se razlikuje po vsem svetu. Če jo ne zdravimo, lahko očesna bolezen povzroči trajno okvaro vida, vključno s slepoto. Najpogostejša manifestacija očesne sarkoidoze je uveitis, anteriorni je najpogostejši, posteriorni pa lahko preide v kronično obliko težjega poteka. Diagnoza očesne sarkoidoze pri bolnikih z znano sarkoidozo ponavadi zahteva poseben pregled pri oftalmologu. Zdravljenje očesne sarkoidoze je lahko le z lokalno terapijo ali pa s sistemsko imunosupresivno terapijo. Članek bo prikazal dosedanje znanje o etiopatogenezi bolezni in pregled sistemske sarkoidoze skupaj s so prizadetostjo na očeh.

Uvod

Očesna sarkoidoza je pomembna oblika sarkoidoze (1). Če so vnetne spremembe zaradi sarkoidoze obravnavane hitro in učinkovito, potem se lahko vpliva na zmanjšanje izgube vida in se lahko slepota celo prepreči (2, 3). Bolniki z očesno sarkoidozo imajo ponavadi tudi sarkoidozo na drugih organih in so v sklopu sistemske sarkoidoze. V kar v nekaj primerih pa je očesna oblika lahko prva ali pa edina

manifestacija sarkoidoze. Kadar je le ta prva oblika bolezni, mora zdravnik oftalmolog vedno pomisliti, če morda ne gre pri teh bolnikih tudi za sistemsko granulomatozo. V eni izmed obširnih raziskav je bilo v več kot polovici primerov bolnikov z granulomatoznim uveitisom ugotovljeno, da imajo s sočasno očesno sarkoidozo tudi sarkoidozo v drugih organih, ki pa ni bila klinično razpoznavna s simptomi te bolezni (4).

Patogeneza in imunski odgovor

Za sarkoidozo je značilno prisoten nekazeozni granulom in njegova struktura je dobro poznana (5). Do sedaj je še ne povsem prepoznan sprožilni dejavnik, ki sproži nastajanje granuloma z zbiranjem makrofagov. Ti se transformirajo v epiteloide celice in celice velikanke. Rob takega granuloma je obkrožen z limfociti, pretežno s CD4+ T celicami, tudi z nekaj CD8+ in nekaj B limfocitov. Začetna akumulacija limfocitov je sprožena z interlevkinom -12 (IL-12), ki se izloča iz monocitov-makrofagov, njihovo migracijo iz krvi pospešuje IL-16 in tudi nekateri drugi citokini. Limfociti CD4+ T so sproženi od IL-12 v TH1 imunskem sistemu, ki so predvsem odgovorni za nastanek granulomov. Ko bolezen sarkoidoza prehaja v kronično obliko, se spremeni profil imunskega odgovora v sistem TH2 obliko, ki vključuje IL-4, kateri stimulira nalaganje ekscelularne beljakovine. Fibrociti so aktivirani in postanejo hiperplastčni. Zato počasi preide v napredujoče brazgotinjenje in fibrozo, ki je vidna na radiogramu pljuč in povzroči motnje pljučne funkcije ali pa spremembe v drugih organih z zmanjšanjem njihove funkcije. Etiološki dejavnik tveganja še ni dokončno razkrit, so pa s preiskavami s polimerazno DNA tehniko ugotovljeni

nekateri mikroorganizmi v klinično patoloških materialih, pa tudi dejavnik tveganja za obolenje se izkazuje okolje s povečano biomaso gliv (6, 7).

Epidemiologija

Prevalenca pljučne in izvenpljučne sarkoidoze v različnih državah zelo variira, od 1,2:100 000 v Španiji, 64:100 000 na Švedskem in 39:100 000 v Ameriki. Veliko bolj so dovzetni temnopolti prebivalci s prevalenco tudi 200:100 000. Bolezen se lahko pojavi v katerikoli starosti, najpogosteje pa pri mladih in v srednji življenjski dobi, prisoten naj bi bil tudi element dedne dispozicije. Očesne oblike sarkoidoze so bistveno redkejše pri otrocih kot pri odrasli populaciji. Pri bolnikih s sistemsko sarkoidozo so ponavadi sočasno prizadete oči in to od 30-60% in od teh ima okoli 7% simptomatski uveitis. Prizadetost oči je v 20% do 30% pri sarkoidozi ob postavitvi diagnoze bolezni, močno pa naraste pri tistih, ki imajo več kot leto dni sistemsko sarkoidozo, in sicer na 80%. Kot prva klinična oblika pričetka sarkoidoze se lahko prične na očeh celo v 30% (8). Pri bolnikih, ki imajo več kot pet let aktivno sarkoidozo, se v eni četrtini razvije soprizadetost na očeh (9). Žal pa je lahko tudi nasprotno, velikokrat poteka asimptomatski uveitis in vaskulitis mrežnice, ki ni prepoznan ob postavitvi sistemske sarkoidoze. Mnogokrat je neprepoznan, zato bi moral biti vsak bolnik s sistemsko sarkoidozo ali sarkoidozo na drugih organih pregledan pri okulistu ob pričetku postavitve diagnoze in nato ob aktivni bolezni enkrat letno.

Diagnoza sarkoidoze in očesne sarkoidoze

Postavitev klinične diagnoze sarkoidoze sloni na osnovi izključitve drugih sistemskih granulomatoz, histološke verifikacije nekazeoznih granulomov v prizadetem organu po kriterijih, ob značilni radiološki sliki, značilni za pljučno sarkoidozo ATS/ERS (10). Za potrditev diagnoze očesne sarkoidoze ni vedno potrebna potrditev na osnovi biopsije struktur na očeh ampak zadostujejo že drugi kriteriji prisotnosti očesne sarkoidoze ob sočasni prisotnosti sistemske sarkoidoze. Od biokemičnih markerjev aktivnosti in prisotnosti sarkoidoze ni nobenega specifičnega markerja, so pa številni, ki pomagajo podpreti končno diagnozo bolezni. To so serumska angiotenzin konvertaza (ACE), ki je encimsko aktiven na poti renin-angiotenzin in se aktivno izloča iz makrofagov znotraj sarkoidnih granulomov. Vrednost testa ima občutljivost do okoli 70%, ima pa nizko specifičnost. Žal pa samo z lokalizirano sarkoidozo na očesu tvorba sACE ni tolikšna, da bi se vidno izrazilo v serumu. Morda bo novi marker hitortiozidaza (CTO), sedaj se je pokazal kot dober marker za oceno aktivnosti sistemske sarkoidoze, uveljavil podobno pri oceni aktivnosti očesne sarkoidoze. Sicer CTO ni specifičen marker za sarkoidozo, je pa zelo dobro občutljiv za oceno spremljanja učinkovitosti zdravljenja sistemske sarkoidoze (11), saj izraža aktivacijo makrofagov in s tem oceno aktivnosti vnetja pri sarkoidozi.

Oftalmolog ima možnost, da pridobi tkivo za biopsijo in histološko verifikacijo sarkoidoze na očeh. V bioptičnih histoloških vzorcih so prisotni nekazeozni granulomi, lahko pa tudi samo epiteloidni histiociti, monociti, fibroblasti in pri dlje trajajoči bolezni Langerhansove velikanke. Seveda pa so strukture očesa zelo občutljive in biopsija lahko povzroči

se dodatno brazgotinjenje in fibrozo, s tem pa poslabšanje vida.

Postavitev diagnoze sarkoidoza oči je odvisna od klinične slike bolnika in se poda na osnovi kriterijev očesne sarkoidoze kot so definitivna ali kot verjetna pri bolniku z že znano sarkoidozo na drugih organih (12). Po drugi strani pa so bolniki z očesnimi spremembami kompatibilnimi s sarkoidozo, ki nimajo simptomov ekstraokularne bolezni. V takih primerih skušamo ugotoviti značilnosti, ki bi podprle diagnozo, kot so radiološke spremembe prsnih organov z visoko ločljivo računalniško tomografijo (HRCT), analizo limfocitnega vnetja v bronhoalveolarnem izpirku (BAL) (13). Očesna sarkoidoza se veliko pogosteje pojavi pri odrasli populaciji, čeprav se pri otrocih sedaj pojavlja vse pogosteje. Redkeje je pri otrocih pod 15 let (14), je pa pogostejša pri juvenilni sarkoidozi z artritisom.

Klinična prizadetost na očeh zaradi sarkoidoze se pojavi lahko v obliki orbitalnega miozitisa, skleritisa, prizadetost solznih žlez, konjunktivalne granulomatoze, uveitisa, granulomatoznega iritisa. Klinična slika kot ne-granulomatoznega uveitisa je kar zelo pogosto prisotna, predvsem pri akutni sistemski sarkoidozi kot je Loefgrenov sindrom, ki je ponavadi spremljan s kašljem, dispnejo, izgubo telesne teže, utrujenostjo, poliartropatijo, eritema nodosum, s suhimi in rdečimi očmi, ki so obravnavani kot nefibrinozni, negranulomatozni anteriorni uveitis (15).

Klinična slika sarkoidoze

Skoraj pri polovici bolnikov sarkoidoza poteka asimptomatsko. Pri teh bolnikih jo odkrijemo samo z

naključnim slikanjem pljuč zaradi drugih vzrokov. Klinična slika aktivne bolezni je povsem odvisna od prizadetosti različnih organov. Obenem spremljajo bolnika nespecifični simptomi in znaki zaradi vnetja pri sarkoidozi in so prisotni pri tretjini bolnikov, predvsem pri akutni ali subakutni obliki bolezni. Simptomi so ponavadi zvišana telesna temperatura, utrujenost, hujšanje, slabost, nočno znojenje. Löfgrenov sindrom je akutna oblika sarkoidoze, ki vključuje intratorakalno prizadetost, nodozni eritem, artritis in pogosto tudi vnetja oči. Simptomi se običajno pojavijo nenadoma in izzvenijo spontano. Sarkoidoza prizadene pljuča do več kot pri 90 odstotkih bolnikov vendar pa so simptomi prizadetosti pljuč kot so dispneja, kašelj, torakalna bolečina, navzoči le pri 30 do 50% bolnikov ob prihodu k zdravniku.

Glede na spremembe rentgenograma prsnih organov ločimo pet stadijev bolezni, ki opisujejo različen obseg prizadetosti pljuč. Višji rentgenski stadij ne pomeni večje aktivnosti bolezni, niti ne drži, da bi bolezen prehajala iz nižjega stadija v višjega, obstaja pa korelacija med rentgenskim stadijem in prognozo bolezni.

Stadij 0: rentgenogram pljuč brez patoloških sprememb; Stadij I: bilateralna hilusna limfadenopatija, lahko tudi paratrahealna limfadenopatija; Stadij II: bilateralna hilusna limfadenopatija in infiltrati v pljučnem parenhimu; Stadij III: infiltrati v parenhimu brez hilusne limfadenopatije; Stadij IV: napredovala fibroza z znaki satastih pljuč, trakcijo hilusov, bulami, cistami. Računalniška tomografija z visokoločljivostno tehniko omogoča večjo natančnost pri oceni bezgavk, njihovi razporeditvi in velikosti ter natančnejšo oceno intersticija. Meritev difuzijske kapacitete za CO ima večjo senzitivnost za določitev pljučne prizadetosti kot pa meritve pljučnih volumnov. Obodne

bezgavke so tipne pri tretjini bolnikov. Prizadetost miokarda ali pa prevodnega sistema se manifestira pri 5 % bolnikov. Jetra so glede na izsledke jetrnih biopsij prizadeta v 50 do 80 odstotkih. Povečana so le pri 20 odstotkih bolnikov, pogostejše so patološke vrednosti jetrnih testov. Sarkoidoza je izredno redko vzrok za intrahepatalnoolestazo ali cirotično preobrazbo. Koža je prizadeta pri 25 odstotkih bolnikov. Nodozni eritem je značilnost akutne sarkoidoze. Kaže se kot boleči, rdeči in pozneje lividni podkožni vozlički na ekstenzorni strani spodnjih okončin. Centralni živčni sistem je prizadet pri manj kot 10 odstotkih bolnikov. Ledvice so lahko neposredno prizadete zaradi intersticijskega nefritisa. Večkrat je ledvična prizadetost posledica hiperkalcijemije in nefrokalcinoze. Hiperkalcijemijo ugotavljamo pri 2 do 10 odstotkih bolnikov. Je posledica tvorbe kalcitriola (tvorijo ga aktivirani makrofagi) v sarkoidnih granulomih. Motnja v metabolizmu kalcija, ki ima za posledico hiperkalcijemijo in/ali hiperkalciurijo, in je najpogostejša endokrina motnja pri sarkoidozi. Bolečine v sklepih ugotavljamo pri četrtini bolnikov in so najpogostejše prizadeti kolena, gležnji, komolci, zapestja, redkeje mali sklepi rok in nog. Difuzni granulomatozni miozitis je kazalnik slabe prognoze bolezni. Ciste v kosteh se pojavljajo v povezavi s kroničnimi kožnimi spremembami. Anemija s hemoglobinom, nižjim od 11 g/l, se pojavlja pri 4 do 20 odstotkih bolnikov s sarkoidozo. Levkopenija se pojavlja pri več kot 40 odstotkih bolnikov, vendar je redko huda, odraža pa prizadetost kostnega mozga. Splenomegalija in hipersplenizem sta izjemno redka. Enostranski ali obojestranski parotitis se pojavlja pri manj kot 6 odstotkih bolnikov. Kombinacijo povečanih obušesnih slinavk, pareze obraznega živca, anteriornega uveitisa in zvišane

temperature imenujemo Heerfordtov sindrom. Sarkoidoza pri mlajših od 15 let je prizadetost organov podobna kakor pri odraslih. Prognoza bolezni je boljša kakor pri odraslih. Sarkoidoza se v nosečnosti ne poslabša ponavadi, lahko pa pride do progressa po porodu. Veliko bolnikov s sarkoidozo doživi pozno starost, le redki pa prvič zbolijo po 65. letu starosti. Pri obravnavi starejših je pomembno, da se zavedamo možnosti sarkoidne reakcije ob malignomih pljuč, želodca, črevesja in maternice.

Z diagnostičnimi postopki pri bolniku s sumom na sarkoidozo želimo: 1. histološko ugotoviti nekazeozne granulome in izključiti druge granulomatozne bolezni; 2. oceniti obseg in težo prizadetosti posameznih organov; 3. oceniti aktivnost bolezni; 4. ugotoviti, ali je zdravljenje potrebno.

Zdravljenje

Najpomembnejša odločitev je, ali bomo bolnika s sistemsko sarkoidozo zdravili ali ne. Odločamo se na podlagi prizadetosti organa in glede na aktivnost bolezni in progres. Glede na podatke v literaturi potrebuje imunosupresivno zdravljenje tretjina bolnikov s sarkoidozo. Zdravilo izbora so glukokortikoidi. Glede na to, da sarkoidoza lahko spontano regredira, večina priporočil za zdravljenje vsebuje začetno obdobje opazovanja brez zdravljenja, če je to le mogoče. Zdravljenje s sistemskimi glukokortikoidi je neizogibno potrebno pri sarkoidozi srca, centralnega živčnega sistema, prizadetosti oči, ki je odporna na lokalno zdravljenje, in hiperkalcemiji. Pri sarkoidozi pljuč in drugih zunajpljučnih oblikah bolezni je uporaba sistemskih glukokortikoidov kot imunosupresivne terapije manj določena. Zdravljenje je

potrebno, če bolezen napreduje in povzroča simptome. Če po nekaj tedenskem ali nekaj mesečnem opazovanju ugotovimo, da bolezen napreduje ali se spontano ne izboljšuje, se odločimo za zdravljenje. Začetni odmerek je navadno 0,5 mg metilprednizolona na kg telesne teže na dan. Po 1 do 3 mesecih ocenimo uspešnost zdravljenja.

Ni optimalne terapije niti za sistemsko sarkoidozo in niti za očesno sarkoidozo. Za očesno prizadetost je še vedno najpomembnejši kortikosteroid, seveda pa je za ozdravitev oči pomembno zdravljenje aktivnosti sistemske bolezni. Sistemsko zdravljenje s kortikosteroidi se pogosto uporablja za zdravljenje posteriornega sarkoidnega uveitisa. Pri nekaterih bolnikih s soprizadetostjo oči in sistemsko bolezen, ki zahteva zdravljenje v vsakem primeru obe prizadeti lokaciji in zato istočasno zdravimo s sistemskimi kortikosteroidi. Ponavadi je takih bolnikov okoli 40% (16). Rezistentna bolezen na očeh pa se zdravi potem z metotrexatom. Učinek antimalarikov ali ciklosporina je manj učinkovit. Bolnik, ki je zdravljen pravilno, naj ne bi izgubil vida zaradi sarkoidoze na očeh. Zdravljenje z anti-TNF- α za različne hude oblike vnetja na očeh se uporablja z uspehom zdravljenja istočasno sistemske sarkoidoze (17). Biološka zdravila, predvsem infliximab in adalimumab, sta se izkazala za zelo učinkovita zdravila za nekatere vrste refraktarne sarkoidoze na očeh. Ob dobremu spremljanju zdravljenja s temi zdravili, imajo bolniki bistveno boljšo kvaliteto življenja (18).

Analiza naših bolnikov s sarkoidozo pljuč in soprizadetostjo na očeh

V letih od 2004 do 2013 smo pri 287 bolnikih potrdili na pljučno sarkoidozo, 82 bolnikov s potrjeno sarkoidozo pa so bili kronični bolniki, diagnostično in terapevtsko obravnavani na našem oddelku pred letom 2004. Vseh 287 bolnikov je bilo pregledovanih pri okulistu prvikrat ob postavitvi diagnoze pljučne sarkoidoze. Od teh je imelo klinične simptome s strani oči 57 bolnikov, pri katerih se ni potrdil sum na očesno sarkoidozo ampak je bil prisoten občutek suhih oči zaradi motenj delovanja solznih žlez. Pri 54 bolnikih pa je bila potrjena očesna sarkoidoza brez vidnih kliničnih znakov pljučne sarkoidoze. Od teh jih je bilo 13 s potrjeno očesno sarkoidozo napotenih šele kasneje k pulmologu in je bila potem dokazana pljučna sarkoidoza, klinično malo aktivna. Od leta 2004 je bilo 64 bolnikov s potrjeno sarkoidozo na očeh, od katerih je bilo 31 bolnikov s kronično obliko sarkoidoze na pljučih že več kot 2 leti.

Zaključek

Očesna sarkoidoza je pomembna manifestacija sarkoidoze. Tako kot ima sistemska oblika sarkoidoze različne klinične slike, tako se tudi na očeh zelo različno manifestira. Včasih je bolezen lahko prvi znak sistemske sarkoidoze, lahko pa je morda prizadet le samo eden organ, morda preboleva dolgoletno kronično obliko bolezni. Izguba vida lahko nastane pri povsem asimptomatskem bolniku s sarkoidozo, zato je potreben multidisciplinarni pristop različnih specialistov in v ekipi mora biti vključen oftalmolog kot tudi zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju sistemske sarkoidoze.

Literatura

- 1 Ohara K, Judson MA, Baughman RP. Clinical Aspects of Ocular Sarcoidosis. In: Drent M, Costabel U, eds. Sarcoidosis. Wakefield, UK: Charlesworth Group; 2005:188–209.
- 2 Ohara K, Okubo A, Sasaki H, Kamata K. Intraocular manifestations of systemic sarcoidosis. *Jpn J Ophthalmol* 1992;36:452–457.
- 3 Dana MR, Merayo-Llves J, Schaumberg DA, et al. Prognosticators for visual outcome in sarcoid uveitis. *Ophthalmology* 1996;103:1846–1853.
- 4 Jakob E, Reuland MS, Mackensen F, et al. Uveitis subtypes in a German interdisciplinary uveitis center—analysis of 1916 patients. *J Rheumatol* 2009;36:127–136.
- 5 Agostini C, Adami F, Semenzato G. New pathogenetic insights into the sarcoid granuloma. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:71 – 6.
- 6 Lshige I, Usui Y, Takemura T, et al. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet* 1999;354:120– 3.
- 7 Terčelj M, Salobir B, Harlander M, Rylander R. Fungal exposure in homes of patients with sarcoidosis - an environmental exposure study. *Environ Health*. 2011 Jan 20;10(1):8.
- 8 Rothova A, Alberts C, Glasius E, et al. Risk factors for ocular sarcoidosis. *Doc Ophthalmol* 1989;72:287– 96.
- 9 Jabs DA, Johns CJ. Ocular involvement in chronic sarcoidosis. *Am J Ophthalmol* 1986;102:297– 301.
- 10 Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:149–173.
- 11 Harlander M, Salobir B, Zupančič M, Dolenšek M, Bavčar Vodovnik T, Terčelj M. Serial chitotriosidase measurements in sarcoidosis - Two to five year follow-up study. *Respir Med*. 2014 Feb 14. pii: S0954-6111(14)00059-6. doi: 10.1016/j.rmed.2014.02.002. [Epub ahead of print]

- 12 Judson MA, Baughman RP, Teirstein AS, Terrin ML, Yeager HJr. Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:75–86.
- 13 Takahashi T, Azuma A, Abe S, Kawanami O, Ohara K, Kudoh S. Significance of lymphocytosis in bronchoalveolar lavage in suspected ocular sarcoidosis. *Eur Respir J* 2001;18:515–521.
- 14 Majumder PD, Biswas J. Pediatric uveitis: An update. *Oman J Ophthalmol*. 2013 Sep;6(3):140-150.
- 15 Goble RR, Murray PI. Fuchs' heterochromic uveitis and sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 1995;79:1021– 3.
- 16 Edelston C, Pearson A, Joynes E, et al. The ocular and systemic prognosis of patients presenting with sarcoid uveitis. *Eye* 1999;13:748– 53.
- 17 Baughman RP, Lower EE. Infliximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001;18:70– 4.
- 18 Sirichai Pasadhika¹ and James T Rosenbaum. Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious uveitis. *Biologics*. 2014; 8: 67–81.

BOLNIKI Z OČESNO SARKOIDOZO - 5 LETNI PREGLED

Ana Fakin,¹ Marjeta Terčelj,² Nataša Vidovič Valentinčič¹

¹*Očesna klinika, Univerzitetni klinični center, Ljubljana*

²*Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergologijo,*

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Uvod

Sarkoidoza je večorganska vnetna bolezen, za katero so značilni nekazeozni granulomi, ki najpogosteje prizadanejo pljuča, hilusne bezgavke, oči in kožo, redkeje pa jetra, vranico, žleze slinavke, srce, živčni sistem in mišice.¹ Očesni znaki so prisotni pri 11–83% bolnikov, najpogosteje v obliki uveitisa.² Uveitis je skupina bolezni, za katere je značilno vnetje žilnice ali uvee. Žilnica predstavlja srednji sloj očesa in jo od spredaj navzad sestavlja šarenica, ciliarnik in žilnica v ožjem pomenu besede. Najpogosteje uporabljena klasifikacija uveitisa je glede na mesto vnetja.³

⁴ Pri anteriornem uveitisu je le-to sprednji prekat (iritis, iridociklitis, anteriorni ciklitis), pri intermediarnem steklovinski prostor (pars planitis, posteriorni ciklitis, hialitis) in pri posteriornem mrežnica ali žilnica (horioiditis, horioretinitis, retinohoroiditis, retinitis, neuroretinitis). Panuveitis zajema celotno žilnico. Večje študije so pokazale, da je sarkoidoza povezana s približno 5-10% primerov uveitisa.⁵ Ker se lahko izraža na mnoge različne načine, je pri bolnikih z uveitisom kot presejalni test smiselno pregledati rentgensko sliko pljuč (RTG p.c.), jetrne

encime in povprašati o kožnih lezijah.⁵ Ob postavljenem sumu na sarkoidozo bolnika za nadaljnjo diagnostiko usmerimo k pulmologu.⁶

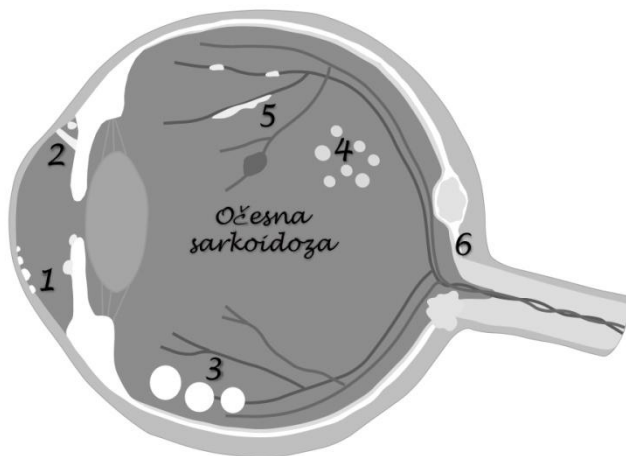
Leta 2009 so bili sprejeti mednarodni kriteriji za diagnostiko očesne sarkoidoze, ki predstavlja tako izolirano očesno bolezen kot tudi očesno prizadetost v sklopu sistemske bolezni.⁷ Diagnoza je zanesljiva, če ima bolnik z uveitisom pozitivno biopsijo. Če biopsija ni opravljena, lahko ob obojestransko povečanih hilusnih bezgavkah postavimo diagnozo domnevne očesne sarkoidoze. Če biopsija ni opravljena in na rentgenski sliki pljuč ni značilnih sprememb, je diagnoza verjetna, če ima bolnik 3 diagnostične očesne znake in 2 pozitivni preiskavi. Če je biopsija negativna, je očesna sarkoidoza možna, če so prisotni 4 očesni znaki (Tabela 1, Slika 1) in 2 pozitivni preiskavi (Tabela 2).

Namen

Namen študije je bil opredeliti značilnosti očesne sarkoidoze pri naših bolnikih in ugotoviti, kako pogosto so izraženi znaki, ki so bili uvrščeni v mednarodne kriterije za diagnostiko.

1. Slaninasti precipitati na roženici / mali granulomski precipitati / vozličji šarenice (Koepple / Busacca)
2. Vozličji trabekularnega mrežja / šotoraste periferne anteriorne sinehije (PAS)
3. Kepaste motnjave ali motnjave v obliki biserne ogrlice v steklovini
4. Multiple periferne žilničnomrežnične lezije (aktivne in / ali atrofične)
5. Nodularni in / ali segmentni periflebitis ($\pm$ kaplje voska) in / ali makroanevrizma v vnetem očesu
6. Vozlič(i) / granulom(i) papile in / ali solitarni granulom žilnice
7. Obojestransko

Tabela 1. Znaki očesne sarkoidoze⁷



Slika 1. Znaki očesne sarkoidoze (legenda v Tabeli 1)

1. Negativni tuberkulinski test (PPD) pri cepljenem bolniku ali bolniku, ki je imel predhodno pozitiven test
2. Zvišan S-ACE ali serumski lizocim
3. Obojestransko povečane hilusne bezgavke na rentgenski sliki pljuč
4. Abnormni jetrni encimi
CT prsnega koša pri bolniku brez povečanih hilusnih bezgavk na rentgenski sliki pljuč

Tabela 2. Diagnostične preiskave pri bolniku z očesno sarkoidozo⁷

Bolniki in metode

V retrospektivni študiji smo z uporabo računalniške baze ambulantnih in hospitalnih izvidov poiskali bolnike, ki so bili obravnavani zaradi sarkoidoze (iskana beseda "sarko" ali "sarco") na Očesni kliniki v Ljubljani v obdobju petih let (2009-2013) ter pregledali njihove popise. Našli smo 127 bolnikov, ki so imeli diagnozo sarkoidoze potrjeno s strani pulmologa po kriterijih ATS/ERS (1) (na podlagi klinične slike, slikovne diagnostike in histologije). Izmed njih je imelo znake uveitisa 54 bolnikov (70% žensk; povprečna starost pri prvem pregledu 53 ± 16 let). Slednje smo razdelili glede na tip uveitisa in pri tistih z dovolj podatki (N=46) ugotavljali, koliko jih je izražalo znake, ki so bili uvrščeni v mednarodne kriterije za diagnostiko očesne sarkoidoze. Glede na to, da so bili bolniki gledani v različnih fazah bolezni, smo upoštevali vse vrste precipitativ (granulomske, prahaste, itd.). Pri analizi multiplih perifernih žilničnomrežničnih lezij smo upoštevali opis "žarišča na periferiji", pri čemer smo pri

bolnikov, ki so imeli na voljo slikovno dokumentacijo, izključili tiste, kjer so le-ta predstavljala drugo patologijo (druze, LFK pečati, žarišča toksoplazme, pigmentirana stanjšanja).

Rezultati

V zadnjih petih letih je bilo na Očesni kliniki v Ljubljani zaradi uveitisa v sklopu sarkoidoze vodenih 54 bolnikov. Pri 13 bolnikov (24 %) so se simptomi sprva pojavili na očeh. Moški so bili prvič pregledani pri povprečno nižji starosti kot ženske (40 in 57 let, $p < 0.05$). Bolniki so imeli najpogosteje panuveitis (15, 28 %), izolirani intermediarni (13, 25 %) in izolirani anteriorni uveitis (11, 21 %) (Tabela 3). Tip uveitisa ni bil povezan s spolom ali starostjo. Trije bolniki so imeli zaporo centralne mrežnične vene (CRVO).

Zapleti uveitisa so bili prisotni pri 38/54 bolnikov (70 %). Posteriorne sinehije so bile opisane pri 14 (26 %), siva mrena pri 32 (68 %) in zvišan očesni pritisk pri 11 (23 %) bolnikov. Cistoidni makularni edem in epimakularna membrana sta bila opisana pri 15 (28 %) in 14 bolnikov (26 %).

Izmed znakov, ki spadajo v mednarodne kriterije za diagnostiko očesne sarkoidoze, so bili najpogosteje prisotni obojestranskost (78 %), precipitati / vozlički šarenice (50 %) in multiple periferne žilničnomrežnočne lezije (41 %) (Tabela 3). Pri 4/21 (19 %) bolnikov s precipitati na roženici so bili le-ti opredeljeni kot granulomski.

Trije ali več od izmed sedmih diagnostičnih znakov so bili prisotni pri 18/46 (39 %) bolnikov, oz. pri 10/13 (77 %) izmed tistih, pri katerih se je bolezen sprva izrazila na očeh.

Tip uveitsa (N = 53)	N	%
Anteriorni	11	21
Anteriorni in intermediarni	7	13
Intermediarni	13	25
Intermediarni in posteriorni	1	2
Posteriorni	6	11
Panuveitis	15	28
Diagn. znaki oč. sarkoidoze (N=46)	N	%
Precipitati / vozl. šarenice	23 (21/2)	50
Vozlički v TM / PAS	2 (0/2)*	4*
Kepaste motnjave / bis. ogrlica	6 (6/0)	13
Mult. perif. horioretinalne lezije	19	41
Periflebitis / makroanevrizma	11 (10/1)	24
Granulom(i) papile / žilnice	7 (7/1)	15
Obojestranskost	36	78

*Tabela 3. Razvrstitev na posamezne podtipe uveitisa in pogostnost znakov očesne sarkoidoze. TM = trabekularno mreže, PAS = periferne anteriorne sinehije. * gonioskopija se pri nas rutinsko ne izvaja*

Razpravljanje

Namen študije je bil opredeliti klinične znake očesne sarkoidoze in preveriti mednarodne diagnostične kriterije na naših bolnikih. Anteriorni, intermediarni in panuveitis so bili prisotni v približno enakih deležih (21, 25 in 28 %). V literaturi je pri belcih najpogostejše opisan posteriorni uveitis (65 - 83 %), pri črncih pa anteriorni uveitis (70 - 75 %).⁸ V skupini turških bolnikov je bil najpogostejši intermediarni uveitis (46 %).⁹ Izmed diagnostičnih znakov so bili poleg obojestranskosti najpogostejši precipitati na roženici, ki pa so bili redko opredeljeni kot granulomski. To je lahko posledica tega, da so bili bolniki gledani v različnih fazah aktivnosti bolezni, mnogi pa so bili tudi na terapiji s kortikosteroidi. Pogostnost večine diagnostičnih znakov je bila primerljiva z drugimi študijami (Tabela 4). Izstopal je predvsem nizek odstotek vozličev v trabekularnem mrežu / perifernih anteriornih sinehij, ki so bili v podobni študiji na japonskih bolnikih prisotni kar v 76 %, in so predstavljali najpogostejše izraženi znak očesne sarkoidoze.⁹ Pri nas je nizek odstotek najverjetneje posledica tega, da se gonioskopija ob pregledu rutinsko ne izvaja. Kar 77% bolnikov, pri katerih se je bolezen sprva izrazila na očeh, je imelo izražene vsaj tri diagnostične znake. Pri njih bi lahko ob prisotnosti dveh pozitivnih diagnostičnih preiskav (Tabela 2) lahko postavili diagnozo "verjetne" očesne sarkoidoze. Izmed bolnikov, ki so prišli k nam z že postavljeno diagnozo sarkoidoze, jih je imelo tri ali diagnostičnih znakov 39%. Vzrok je lahko predhodno zdravljenje s kortikosteroidi ali drugimi imunosupresivi

	Naša študija (N = 46) (%)	Takase et al., 2010 ¹⁰ (N = 50) (%)	Bezo et al., 2013 ¹¹ (N=30) (%)
Diagn. znaki oč. sarkoidoze			
Precipitati / vozl. šarenice	50	58	NP
Vozlički v TM / PAS	4	76	NP
Kepaste motnjave / bis. ogrlica	13	54	27
Mult. perif. horioretinalne lezije	41	40	30
Periflebitis / makroanevrizma	24	38	27
Granulom(i) papile / žilnice	15	6	NP
Obojestranskost	78	98	NP

Tabela 4. Pogostnost posameznih diagnostičnih znakov očesne sarkoidoze v različnih študijah. NP = ni podatka, TM = trabekularno mrežje, PAS = periferne anteriorne sinehije

Število znakov	Odstotek bolnikov		
	Naša študija, vsi bolniki (N=46) (%)	Naša študija, bolniki s primarno očesno prizadetostjo (N=13) (%)	Takase et al., 2010 ¹⁰ (N=50) (%)
0	7	8	0
1	24	15	4
2	30	0	18
3	22	39	16
4	11	23	34
5	7	15	22
6	0	0	4
7	0	0	2
≥ 3	39	77	78

Tabela 5. Odstotek bolnikov z določenim številom znakov očesne sarkoidoze.

Zaključek

Očesna sarkoidoza je povezana z anteriornim uveitisom, intermediarnim uveitisom in panuveitisom v približno enakih deležih. Pri skoraj eni četrtini bolnikov se je bolezen najprej manifestirala na očeh in bila ob tem ali nekoliko kasneje potrjena tudi pri pulmologu. Sarkoidoza je pomemben vzrok uveitisa in nanjo je potrebno pomisliti ob vsakem uveitičnem bolniku, zlasti ob prisotnosti znakov, opredeljenih kot kriterij za diagnozo.

Literatura

- 1 Hunninghake GW, Costabel U, Ando M et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Sarc Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:149–73.
- 2 Lynch, J. P., III, O. P. Sharma, and R. P. Baughman. Extrapulmonary sarcoidosis [In Process Citation]. *Semin Respir Infect* 1998;13:229–54.
- 3 Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol* 1987;103:234–5.
- 4 Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140:509-16.
- 5 Jabs DA, Busingye J. Approach to the diagnosis of the uveitides. *Am J Ophthalmol*. 2013;156:228-36.
- 6 Šuškovič S, Košnik M, Osolnik K, Debeljak A, Fležar M, Kern I, Kraut A, Cesar R, Žolnir-Dovč M, Mušič E, Šorli J. Smernice za obravnavo bolnika s sarkoidozo. *Zdrav Vestn* 2001;70:419-24.
- 7 Herbort CP1, Rao NA, Mochizuki M; members of Scientific Committee of First International Workshop on Ocular Sarcoidosis. International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis: results of the first International Workshop On Ocular Sarcoidosis (IWOS). *Ocul Immunol Inflamm* 2009;17:160-9.
- 8 Rothova A. Ocular involvement in sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 2000;84:110-6.
- 9 Sungur G1, Hazirolan D, Bilgin G. Pattern of ocular findings in patients with biopsy-proven sarcoidosis in Turkey. *Ocul Immunol Inflamm* 2013;21:455-61.
- 10 Takase H, Shimizu K, Yamada Y, Hanada A, Takahashi H, Mochizuki M. Validation of international criteria for the diagnosis

of ocular sarcoidosis proposed by the first international workshop on ocular sarcoidosis. *Jpn J Ophthalmol* 2010;54:529-36.

11 Bezo C1, Majzoub S, Nochez Y, Leruez S, Charlin JF, Milea D, Pisella PJ. Ocular and neuro-ophthalmic manifestations of sarcoidosis: retrospective study of 30 cases. *J Fr Ophtalmol* 2013;36:473-80.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE KRONIČNEGA NEINFEKCIJSKEGA UVEITISA PRI OTROCIH

Nataša Toplak¹, Branka Stirn Kranjc², Tadej Avčin¹

¹Služba za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

²Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Uveitis je v otroškem obdobju precej redkejši kot pri odraslih. Kadar lokalno zdravljenje ni uspešno in vnetje vztraja pride v poštev sistemska imunomodulatorna terapija. Prva izbira za sistemsko zdravljenje uveitisa ostajajo glukokortikoidi. Metotreksat je najpogostejše predpisano imunomodulatorno zdravilo prvega reda, redkeje uporabljamo azatioprin, ciklosporin A in mikofenolat mofetil. V primeru, da ta zdravila niso uspešna pridejo v poštev biološka zdravila iz skupine TNF alfa zaviralcev.

Ker je predvsem pri majhnih otrocih uveitis velikokrat asimptomatski predstavlja velik diagnostični in terapevtski izziv. Najpogostejši uveitis otrok je idiopatski uveitis, sledi mu uveitis pridružen juvenilnemu idiopatskemu artritisu, ki je najpogostejša revmatska bolezen otrok. Druge, redkejše bolezni, pri katerih se pojavi uveitis, so Behçetova bolezen, sarkoidoza, Blau sindrom in uveitis v sklopu sindroma tubulointersticijskega nefritisa in uveitisa. Potrebno je izključiti okužbe.

V prispevku predstavljamo naše izkušnje s sistemskim zdravljenjem kroničnega neinfektivnega uveitisa pri otrocih in pregled literature. Predstavljamo tudi priporočila za

spremljanje otrok, pri katerih obstaja večje tveganje za pojav neinfektivnega uveitisa.

Uvod

Uveitis je pri odraslih precej pogostejši kot pri otrocih. Raziskave v večjih centrih so pokazale, da otroški uveitisi predstavljajo manj kot 10% vseh uveitisov. Najpogostejša oblika uveitisa pri otrocih je anteriorni uveitis. V več raziskavah je kar 60% otrok z uveitisom imelo idiopatski uveitis.^{1,2} Uveitis, ki se pojavi pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA uveitis), je pogostejši v severni Evropi in ZDA (34-47% uveitisov), manj pogost pa v mediteranskih državah, državah bližnjega vzhoda in Indiji (3-15% uveitisov).³⁻⁶ Uveitis pri Behçetovi bolezni predstavlja kar 11% vseh uveitisov v Turčiji in 5-6% v Izraelu in Tuniziji, zelo redek pa je v Evropi, ZDA in Indiji.^{1,5-7} Najpogostejši infekcijski vzrok uveitisa je okužba s toksoplazmo gondii. Herpetični anteriorni uveitis je pri otrocih redek, ne glede na geografsko regijo.¹ Tuberkulozni uveitis predstavlja 3,9% vseh uveitisov v Indiji, kjer je ta bolezen endemična.⁸

Uveitis pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom

JIA, kronični artritis otroškega obdobja, je najpogostejša sistemska bolezen pri kateri se pojavlja uveitis. JIA je heterogena skupina vnetnih bolezni sklepov, ki jih razvrstimo v več klasifikacijskih podskupin. Diagnozo postavimo na osnovi diagnostičnih kriterijev- starosti pod 16 let ob začetku bolezni, vnetja enega ali več sklepov, ki traja

vsaj 6 tednov in izključitve drugih možnih vzrokov vnetja sklepov.⁹ Po trenutno veljavni klasifikaciji mednarodnega združenja za revmatologijo (angl. International League of Associations for Rheumatology- ILAR) JIA razdelimo na 7 podtipov bolezni (Tabela 1).¹⁰ Najpogostejši podtip JIA je oligoartritis, ki prizadene v prvih 6 mesecih enega do največ štiri sklepe. Če po 6 mesecih bolezni pride do razširitve vnetja na pet ali več sklepov, govorimo o napredovanju bolezni v razširjeni oligoartritis, ki ima manj ugoden potek. Kronični anteriorni uveitis, ki je običajno obojestranski, negranulomatozni in ima kronični potek s ponavljajočimi zagoni, se najpogosteje pojavi pri oligoartritisu. Pojavi se pri približno 20% bolnikov.¹¹ Granulomatozno vnetje je sicer bolj značilno za sarkoidozo, lahko pa se pojavi tudi v sklopu JIA.¹² Poliartritis, pri katerem je že v začetku bolezni prizadetih pet ali več sklepov, delimo na revmatoidni faktor (RF) pozitivno obliko, ki poteka podobno kot revmatoidni artritis pri odraslih in RF negativno obliko, ki je pri otrocih pogostejša in se razlikuje od revmatoidnega artritisa pri odraslih. Uveitis je redek pri bolnikih z RF pozitivnim poliartritisom, pojavlja pa se pri približno 10% bolnikov ki nimajo prisotnega RF.¹³ Sistemski artritis predstavlja približno 10-20% bolnikov z JIA. Pri sistemskem JIA so poleg artritisa prisotni še sistemski znaki; povišana telesna temperatura, izpuščaj, povečane bezgavke, hepatosplenomegalija, pridružen je lahko tudi perikardialni in plevralni izliv. Uveitis se zelo redko pojavi pri sistemskem JIA.⁹ Psoriatični artritis je manj pogosta oblika JIA. Uveitis se pri tej obliki pojavlja v 10-20%. Pogostejši je pri artritisu z entezitisom, ki pogosteje kot deklice prizadene dečke, po 6 letu starosti, ki so nosilci HLA B27 antigena. Značilna oblika

uveitisa pri tej podvrsti je akutni enostranski simptomatski uveitis.¹³

Dejavniki tveganja za razvoj uveitisa pri otroku z JIA so ženski spol, oligoartikularna oblika JIA, nizka starost ob začetku JIA in prisotnost protitjedrnih protiteles (ANA). Pri večini bolnikov RF ni prisoten.¹⁴⁻¹⁷ Za uveitis v sklopu oligoartritisa je značilno, da je asimptomatski zato je potrebno redno spremljanje pri oftalmologu. Le z rednimi oftalmološkimi pregledi je mogoče bolezen odkriti zgodaj in preprečiti dolgoročne zaplete, ki se pojavijo kar pri 30 % bolnikov z uveitisom. Možni zapleti kroničnega uveitisa so posterioorne zarastline, zamotnitev leče-katarakta, glavkom in okvara vida.¹⁸ Začetek uveitisa zgodaj v poteku artritisa, ali celo pred pojavom artritisa je dejavnik tveganja za slab izhod uveitisa, kjer lahko pride do trajne okvare vida. Če ne uspemo omejiti vnetja z lokalno terapijo je potrebno sistemsko zdravljenje. Zgodnje sistemsko zdravljenje uveitisa zmanjša tveganje za zaplete vnetja in izgubo vida.¹

Idiopatski intermediarni uveitis

Najpogosteje se pojavlja pri otrocih in mladostnikih. Povezava s sistemsko boleznijo je pri otrocih redka. Odkrili so povezavo s HLA-DR15 antigenom.¹⁹⁻²⁰ Majhni otroci z intermediarnim uveitisom so večinoma asimptomatski. Pogosto se jih odkrije ob sistematskem pregledu vida. Pri nekaterih otrocih je diagnoza postavljena šele, ko pride do pomembne okvare vida in pojava zapletov. Pri večini otrok je vnetje obojestransko. Težji potek z zapleti kot je katarakta, glavkom in krvavitve v steklovini je bil opisan pri

otrocih starih pod 8 let. Prognoza je pri teh otrocih slabša kot pri starejših otrocih.²¹

Uveitis pri otrocih s sarkoidozo

Sarkoidoza je redka bolezen v otroškem obdobju. Granulomatozno vnetje lahko prizadene več organov, predvsem pljuča, oči, sklepe in kožo. Pljuča so pogostejše prizadeta pri starejših otrocih. Pri mlajših otrocih se bolezen običajno prične s triado uveitisa, artritisa in kožne prizadetosti. V laboratorijskih izvid najdemo povišane vrednosti angiotenzin konvertirajočega encima. Najpogostejše se v sklopu sarkoidoze pojavi anteriorni granulomatozni uveitis, lahko pa so prizadeti vsi segmenti očesa. Lahko se pojavi tudi posteriorni uveitis, retinalni vaskulitis in keratokonjunktivitis. Pri prizadetosti več organov je zdravljenje sistemsko.²²⁻²³

Družinska oblika sistemskega granulomatoznega vnetja je sindrom Blau. Deduje se avtosomno dominantno. Že v zgodnjem otroštvu se pojavi granulomatozni artritis in anteriorni uveitis ter kožni izpuščaj. Klinično je bolezen povsem podobna zgodnji sarkoidozi otroštva. Pomembna je pozitivna družinska anamneza. V primeru, da posumimo na sindrom Blau lahko opravimo genetsko analizo. Mutacije iščemo v CARD15/NOD2 genu, ki je na kromosomu 16q12.

Ostale oblike uveitisa

Behçetova bolezen in tubulointersticijski nefritis z uveitisom (sindrom TINU) sta v našem področju in nasploh tudi v otroškem obdobju redki bolezni. Uveitis v sklopu Behçetovi bolezni je panuveitis, pri sindromu TINU pa v glavnem anteriorni uveitis, čeprav lahko pride tudi do posteriornega uveitisa.¹

Sistemsko zdravljenje uveitisa

Po postavitvi diagnoze uveitisa in izključitvi okužb je potrebno uvesti takojšnje in agresivno zdravljenje, da preprečimo kasne posledice in ohranimo vid. Če lokalna terapija, ki pride v poštev v glavnem le pri anteriornem uveitisu, ni uspešna, uvedemo sistemske terapije z glukokortikoidi za krajši čas. Glukokortikoide znižujemo postopoma.^{11,25-26} Lokalna steroidna terapija pride redko v poštev pri intermediarnem ali posteriornem uveitisu, predvsem takrat, ko so prisotni tudi znaki anteriornega uveitisa. Dolgotrajna uporaba lokalnih steroidov in ponavljajoče periokularne injekcije predstavljajo pri otrocih večje tveganje za razvoj zapletov.²⁷ Zaradi številnih neželenih učinkov sistemske terapije z glukokortikoidi le te uporabljamo krajši čas. Ob dolgotrajnem zdravljenju z višjimi odmerki se pojavi kušingoidni videz s centripetalnim nabiranjem maščevja, poveča se telesna teža, lahko pride osteoporoze, hipertenzije, sladkorne bolezni in psihoze. Zavrtja je rast otroka, končna višina je nižja.⁹ Če ob nižanju terapije z glukokortikoidi pride do zagona bolezni, ali če je vnetje že v začetku močno izraženo uvedemo lahko že v začetku bolezni imunomodulatorno terapijo. Najpogosteje

uporabljamo metotreksat (MTX).^{26,28} MTX se je izkazal kot zelo uspešno zdravilo za uveitis v sklopu JIA. Umiritev vnetja je bila ob terapiji z MTX dosežena kar pri 82% otrok z JIA, ki so bili zdravljeni vsaj 3 mesece. Ob dolgotrajnem jemanju MTX je bilo tveganje za ponovitev vnetja manjše.²⁹ V primerih, ko imajo otroci težave po zaužitju MTX (slabost, bruhanje), ali če ne dosežemo zaustavitve vnetja, lahko MTX vbrizgamo tudi podkožno. Stranski učinki s strani prebavnega trakta se pojavijo kar pri 13 % bolnikov. Lahko pride do okvare jeter, redkeje pljuč, pojava ustnih razjed, zavore imunskega sistema in pancitopenije. Dodatek folne kisline ob zdravljenju z MTX zmanjša neželene učinke zdravila na prebavni sistem in sluznice, brez vpliva na terapevtsko učinkovitost zdravila.²⁸ Redkeje uporabljamo za zdravljenje uveitisa druga imunomodulatorna zdravila kot je azatioprin, ciklosporin A in mikofenolat mofetil. Če s temi zdravili ne uspemo zaustaviti vnetja uvedemo terapijo z zaviralci faktorja tumorske nekroze alfa (TNF-alfa).²⁶ Uspešna sta predvsem infliksimab, ki je himerno monoklonsko anti TNF α protitelo in adalimumab, ki je popolnoma humanizirano monoklonsko protitelo.^{25,26,30} Ker je infliksimab himerno, delno mišje, monoklonsko protitelo so pogostejše neželene sistemske alergijske reakcije. Zdravilo se dozira v odmerku 3-6 mg/kg telesne teže enkrat na 4-6 tednov v obliki intravenske infuzije. Prva dva odmerka damo v razmaku 2 tednov. Adalimumab aplicirajo starši doma, podkožno, na dva tedna.⁹ V raziskavi, ki je vključevala 39 otrok z refraktarnim JIA uveitisom, neodzivnim na zdravljenje z glukokortikoidi in vsaj enim od imunomodulatornih zdravil, je po 6 mesečnem zdravljenju z adalimumabom prišlo do signifikantnega zmanjšanja vnetja pri vseh otrocih.³¹ Adalimumab je potencialno uspešno

zdravilo za zdravljenje uveitisa v sklopu JIA tudi pri bolnikih, ki predhodno niso odgovorili na terapijo z drugim anti-TNF zdravilom.³² Etanercept (Enbrel®), ki je dimerni, popolnoma humaniziran protein, se ni izkazal za uspešnega pri zdravljenju uveitisa.^{30,33} Opisani so bili celo primeri, ko so otroci, ki so zaradi JIA prejeli etanercept, razvili uveitis.³⁴ Pri bolnikih, kjer TNF alfa zaviralci niso uspešni, pridejo v poštev tudi druga biološka zdravila. Uspešno je bilo zdravljenje z zaviralci interleukina 1 (anakinra), zaviralcem interleukina 6 (tocilizumab), zaviralcem receptorja interleukina 2 α (dacilizumab), inhibitorjem kostimulacije T celic (abatacept) in protitelesom proti CD20 (rituximab).²⁶ Neželeni učinek zdravljenja z biološkimi zdravili je predvsem povečano tveganje za pojav okužb.³⁵ Po podatkih iz nemškega registra za JIA je pojav malignih bolezni pri otrocih zdravljenih z zaviralci TNF alfa zelo redko. V 8 letih spremljanja so zabeležili 5 primerov malignih bolezni pri 1260 bolnikih. Vsi ti bolniki so bili izpostavljeni tudi citotoksičnim zdravilom.³⁶

Metode

Opravili smo retrospektivno raziskavo pri naših bolnikih z uveitisom. Podatke smo zbrali iz dokumentacije Službe za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo Pediatrične klinike in Otroškega oddelka in ambulate Očesne klinike, UKC Ljubljana. Zbrali smo podatke o spolu, starosti ob začetku uveitisa, pridruženi sistemski bolezni, če je bila le ta prisotna, času v katerem se je uveitis pojavil po postavitvi diagnoze sistemske bolezni, lokalizaciji uveitisa, številu recidivov in zdravljenju. Vzporedno smo analizirali

tudi podatke o vseh novih primerih JIA v letu 2013 po spolu in podvrsti JIA. Zanimalo nas je, koliko otrok z novoodkritim JIA je zbolelo tudi z uveitisom in kakšno podvrsto JIA so imeli.

Rezultati

V dokumentaciji Službe za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo Pediatrične klinike in Otroškega oddelka in ambulate Očesne klinike smo v obdobju od leta 2004-2013 našli podatke o 10 otrocih z JIA uveitisom, 23 otrocih z idiopatskim uveitisom in enem otroku z uveitisom v sklopu sarkoidoze.

JIA uveitis

Analizirali smo podatke za 10 otrok z JIA uveitisom.

V letu 2013 smo na Pediatrični kliniki obravnavali 38 novo odkritih otrok z JIA (23 deklic in 15 dečkov); 21 otrok (55%) je zbolelo z oligoartritisom, 7 (18%) s poliartritisom, 3 s psoriatičnim artritisom (8%), 3 (8%) z razširjenim oligoartritisom, 3 (8%) z artritisom in entezitisom in 1 (3%) s sistemskim artritisom. Od teh otrok sta hkrati z JIA zboleli z uveitisom dve deklici, obe z oligoartikularno JIA (10%). Obe sta bili v času diagnoze stari pod 8 let. Ena je ANA pozitivna, ena pa nima ANA protiteles. Eno dekle, ki je dobila akutni anteriorni uveitis v letu 2013, 9 let po začetku artritisa z entezitisom, je nosilka HLA B27 antigena.

Podatki so bili dostopni za vseh 10 otrok; 9 deklic in enega dečka. Dekle, ki je dobilo akutni anteriorni uveitis v sklopu HLA B27 pozitivnega artritisa z entezitisom, ni vključena v analizo podatkov. Analiza zajema 9 otrok s kroničnim uveitisom. Povprečna starost otrok v času diagnoze uveitisa je bila 4,8 let (3-7,5). Pri 7 otrocih (77%) je bil uveitis anteriorni, pri dveh pa intermediarni. 5 otrok (70%) je imelo recidivantni uveitis. 7 otrok (77%) je imelo vnetje na obeh očesih.

Pri dveh deklicah se je uveitis pojavil 1 in 1,5 let pred vnetjem sklepov. Povprečni zamik od diagnoze JIA do pojava uveitisa pri preostalih 7 otrocih je bil 1,7 let (1-4,3). Šest otrok je imelo perzistentni oligoarthritis (66%), 2 razširjeni oligoarthritis in eden psoriatični artritis. Osem otrok (88%) je imelo prisotna ANA protitelesa. Vrednosti RF in HLA B27 so bile dostopne pri 7 otrocih, pri vseh sta bila RF in HLA B27 negativna. Šest otrok (66%) je bilo zdravljenih s sistemsko terapijo. Dva sta uveitis dobila ob terapiji z MTX. Zdravljena sta bila z lokalnimi kortikosteroidi in še naprej tudi z MTX. Pri obeh je prišlo do umiritve vnetja, pri eni deklici brez recidivov, ena pa je imela še 3 recidive uveitisa, ki so se vedno umirili ob lokalni terapiji in MTX. Kasneje je ta bolnica zaradi perzistentnega artritisa prejela TNF alfa zaviralec etanercept. Pri štirih otrocih je bila zaradi uveitisa uvedena sistemska terapija z glukokortikoidi in MTX, pri enem pa še dodatno TNF alfa zaviralec adalimumab. Trije otroci (33%) so bili zaradi zapletov uveitisa operirani. Pri 55% otrok je bil končni izhod uveitisa odličen; pri 5 otrocih je bil vid 1,0 / 1,0 (VLO/VDO) po zdravljenju, pri enem 1,0 / 0,63 in enem 0,6 / 0,9. Za 2 otroke zadnji podatki niso bili dostopni.

Idiopatski uveitis

Analizirali smo dostopne podatke za 18 otrok, ki so z uveitisom zboleli v letih od 2004- 2013, zdravljeni pa so bili v letih od 2010-2013. Za 5 otrok podatki niso bili dostopni. V letu 2013 sta zbolela 2 otroka. V enem letu so zboleli največ 4 otroci (leta 2004). Od 18 otrok z idiopatskim uveitisom je bilo 6 deklic in 12 dečkov. Povprečna starost otrok v času diagnoze uveitisa je bila 8 let (2,5-14). 14 otrok (77%) je imelo intermediarni uveitis, 4 pa anteriorni uveitis. 15 otrok (83%) je imelo recidivantni uveitis. 16 otrok (88%) je imelo vnetje na obeh očesih. 13 otrok (72%) je bilo zdravljenih s sistemsko terapijo. 10 otrok (55%) je prejelo MTX, 4 (22%) so prejeli tudi sistemski glukokortikoid, 4 (22%) TNF alfa zaviralec adalimumab, eden pa ob adalimumabu še ciklosporin A. 7 otrok (38%) je bilo zaradi zapletov uveitisa operiranih. 4 so imeli obojestransko katarakto in glavkom, 3 enostransko katarakto, eden od njih tudi glavkom. Pri 2 otrocih z obojestransko katarakto je bila vidna ostrina od 0,3-0,5 zaradi že prisotnih fibroznih sprememb v makulah. Vsi ostali s primarno implantirano intraokularno lečo so dosegli ostrino vida 1,0.

Primerjava bolnikov z JIA uveitisom in bolnikov z idiopatskim uveitisom je predstavljena v Tabeli 2.

Uveitis pri sarkoidozi

Pri enem bolniku je bila diagnoza sarkoidoze z uveitisom postavljena v starosti 10 let. Uveitis je bil anteriorni in intermediarni. V poteku bolezni je imel deček več zagonov uveitisa. Zdravljen je bil s sistemsko terapijo z

glukokortikoidi, azatioprinom in TNF alfa zaviralcem infliksimabom. Zaradi zapletov uveitisa je bila obojestransko odstranjena katarakta z implantacijo intraokularne leče, na enem očesu je bila napravljena tudi antiglavkomska operacija. Trenutno je bolezen ob sistemski terapiji inaktivna.

Razprava

Uveitis v otroštvu je redka bolezen. Ker v začetku bolezní otroci največkrat nimajo nobenih težav, ali pa jih ne znajo opredeliti, lahko pride do diagnoze kasno, ko so že nastale posledice vnetja, ki zahtevajo agresiven terapevtski pristop. Poleg lokalne terapije je potrebno tudi sistemsko zdravljenje, zaradi nastalih zapletov pa operativni posegi. JIA uveitis lahko odkrijemo zgodaj, če otroci opravljajo redne preventivne preglede oči s špranjso svetilko.¹ Pri sledenju otrok z JIA uveitisom je potrebno upoštevati priporočila. Skupino otrok, ki ima za pojav uveitisa večje tveganje, je potrebno redno slediti vsake 3 mesece.^{15,16,37}

Priporočila, povzeta po priporočilih ameriških avtorjev, prikazujemo v Tabeli 3.³⁷ Podobna so tudi priporočila nemških avtorjev.¹⁵ Večinoma se JIA uveitis pojavi, ko je že prisoten artritis. Kadar se pojavi prej ali hkrati z artritisom, je potek uveitisa težji.¹ Glede na to, da se lahko pri bolnikih uveitis pojavi hkrati z artritisom je potrebno, da imajo otroci prvi oftalmološki pregled vsaj 1 mesec po postavitvi diagnoze JIA.³⁷ Idiopatski uveitis, kjer drugi organi niso prizadeti, prav tako večinoma poteka asimptomatsko in ga je težko odkriti. Pogosto je ob postavitvi diagnoze že prisotna znatna izguba vida in zapleti kot so pasasta

keratopatija, periferna kornealna endoteliopatija in posteriorne zarastline. Te spremembe so redke pri odraslih. Najpogostejša zapleta sta edem papile vidnega živca in cistoidni makularni edem.³⁸ Pri spremljanju otrok, pri katerih se je uveitis pojavil, mora oftalmolog ob pregledu slediti korigirano vidno ostrino, očesni pritisk, prisotnost roženičnih precipitativ, celice v sprednjem prekatu, prisotnost papilitisa in komplikacij povezanih z uveitisom.³⁹

V naši raziskavi smo ugotovili, da je bila v letu 2013 pogostnost JIA uveitisa, pri oligoartikularni podvrsti bolezni 10%. Za prejšnja leta so podatki pomanjkljivi. Ta podatek je podoben podatkom iz literature, kjer sicer navajajo tudi višje odstotke do 20%.¹¹ Moramo upoštevati, da je naš vzorec majhen in zajema podatke le za eno leto. Sicer je skupno v naši skupini otrok z uveitisom enkrat več otrok z idiopatskim uveitisom. V raziskavi, ki je vključila 1242 otrok z uveitisom v terciarnem centru v Bostonu, je bilo 58% bolnikov brez sistemskih znakov bolezni, 33% je imelo JIA uveitis, 8% druge sistemske bolezni in 1% TINU.²

JIA uveitis se je v naši skupini otrok precej pogosteje pojavil pri deklicah. Povprečna starost otrok z JIA uveitisom je bila več kot 3 leta nižja od povprečne starosti otrok z idiopatskim uveitisom. V 77% je bil uveitis anteriorni in recidivantni. 88% otrok z JIA uveitisom je imelo prisotna ANA protitelesa. Naši podatki so skladni s podatki iz literature.^{11, 17} V naši raziskavi so med otroci z idiopatskim uveitisom prevladovali dečki, ki jih je bilo kar dvakrat več kot deklic. Uveitis je bil bilateralen pri 88% otrok. Povprečna starost otrok, ko so zboleli z uveitisom je bila 8 let, razpon 2,5-14 let. V raziskavi De Boera s sodelavci, v katero so vključili 32 otrok, od katerih nihče ni imel sistemskih znakov bolezni, je bilo deklic

44%. Pri 94% vseh otrok je bil uveitis bilateralen. Povprečna starost otrok je bila 8,5 let, razpon 3-15 let.³⁸ Ti podatki so skladni z našimi.

Med našimi bolniki nismo našli JIA uveitisa pridruženega poliartikularni ali sistemski obliki bolezni. Uveitis je pri sistemski obliki JIA zelo redek, pri poliartikularni, RF negativni obliki pa se pojavlja v približno 10 %.¹³ Nekateri avtorji navajajo, da je prisotnost RF negativni napovedni dejavnik za pojav uveitisa.¹⁶ Nihče od naših bolnikov z uveitisom ni imel prisotnega RF. Med našimi bolniki ni nihče imel posteriornega uveitisa ali panuveitisa, ki sta po podatkih iz literature redkejša kot anteriorni in intermediarni uveitis.¹

Sistemsko zdravljenje kroničnega neinfektivnega uveitisa pričnemo z glukokortikoidi, ki imajo hiter učinek. Zaradi neželenih učinkov je priporočljivo že zgodaj v poteku zdravljenja uvesti tudi MTX, ki ima počasnejši učinek. Uspešnosti zdravljenja z MTX lahko ocenjujemo šele po 3 mesecih terapije, v tem času pa lahko postopoma ukinemo terapijo z glukokortikoidi, ki imajo številne neželene učinke. Če to zdravljenje ni uspešno lahko uvedemo tudi imunomodulatorno zdravilo drugega reda, vendar pa danes v tem primeru pride v poštev terapija z biološkimi zdravili, predvsem zaviralci TNF alfa. V fazi, ko vnetje še ni umirjeno, biološko zdravilo dodamo in nadaljujemo tudi zdravljenje z MTX in če je potrebno tudi s glukokortikoidi. Tekom zdravljenja z zaviralci TNF alfa je možno, da se pojavijo blokirajoča protitelesa, ki zmanjšujejo učinek zdravila.⁴⁰ Verjetnost pojava blokirajočih protiteles je manjša, če nadaljujemo tudi terapijo z imunomodulatornim zdravilom. Pri zdravljenju otrok s kroničnim neinfektivnim

uveitisom s sistemsko terapijo je potrebno poznati možne neželene učnike zdravil in opravljati redne kontrole laboratorijskih izvidov. Kontroliramo parametre vnetja, hemogram, biokemične preiskave, predvsem redno sledimo vrednosti jetrnih encimov. Po uvedbi terapije z MTX je potrebno izvide slediti prvi mesec po uvedbi enkrat tedensko, nato pa enkrat mesečno. Po nekaj mesecih, če ni neželenih učinkov zdravila, lahko izvide kontroliramo na 3 mesece.⁹ Pomembno je sodelovanje s pediatrom na primarnem nivoju, ki opravlja kontrole laboratorijskih izvidov. Običajno, ko je vnetje umirjeno, otroke v specialistični pediatrični revmatološki ambulantni sledimo na 3 mesece. Pri zdravljenju s ciklosporinom A smo še posebej pozorni na potencialno nefrotoksičnost zdravila. Kontrola izvidov ob prejemanju biološke terapije je priporočljiva enkrat mesečno. Laboratorijski izvidi nam pri sledenju aktivnosti uveitisa niso v pomoč. Bistveno je sodelovanje med oftalmologom in otroškim revmatologom. Terapijo nadaljujemo še naprej tudi, ko je vnetje umirjeno. Možnost ponovitve je manjša, če otrok prejema imunomodulatorno terapijo še po umiritvi vnetja.²⁹ Sistemsko terapijo ukinjamo v sodelovanju z oftalmologom, individualno, odvisno od poteka bolezni, število recidivov in stopnje vnetja. Do sedaj za ukinjanje terapije z MTX pri uveitisu nimamo podatkov. Po do sedaj znanih podatkih za JIA lahko MTX ukinemo po 6 mesecih neaktivnega JIA.⁴¹ Za ukinjanje bioloških zdravil zaenkrat še ni natančnejših podatkov. Znano je, da imajo otroci, ki za zdravljenje JIA potrebujejo biološka zdravila in dosežejo remisijo, ponovitev bolezni kar v 70% po ukinitvi biološke terapije.⁴² Če otrok potrebuje operativni poseg in prejema biološko terapijo, je potrebno poseg natančno planirati. Zaenkrat za otroško obdobje ni raziskav, na osnovi

katerih bi lahko izdelali priporočila za perioperativno uporabo imunomodulatorne terapije. Pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom ukinjanje terapije z metotreksatom perioperativno ni potrebno.⁴³ Pri nadaljevanju terapije z zaviralci TNF alfa pred in po operaciji pa je tveganje za okužbe večje zato priporočila angleškega združenja za revmatologijo svetujejo ukinitve zaviralcev TNF alfa 2-4 tedne pred večjim operativnim posegom. Po posegu jih ponovno uvedemo, ko je rana zaceljena. Če je prekinitev terapije daljša lahko pride do poslabšanja osnovne bolezni.⁴⁴ Ameriško združenje za revmatologijo svetuje, da se biološka zdravila ukine vsaj en teden pred in po operaciji. Za zdravila z daljšim razpolovnim časom mora biti ta čas daljši. Tveganje je pri manjših operativnih posegih, kot je operacija katarakte, manjše. Perioperativna uporaba zaviralcev TNF alfa mora biti prilagojena razpolovni dobi zdravila in velikosti operativnega posega.⁴⁵

Odstotek otrok, ki so potrebovali sistemsko zdravljenje in operativni poseg zaradi zapletov je bil med skupinama otrok z JIA uveitisom in idiopatskim uveitisom podoben (Tabela 3). Zgodnje in agresivno zdravljenje uveitisa in uvedba sistemske terapije zgodaj v poteku bolezni zmanjša tveganje za izgubo vida in druge zaplete. Končni izhod bolezni je boljši.²⁶ V naši skupini otrok je bilo najpogosteje uporabljeno zdravilo za sistemsko zdravljenje MTX. V skupini JIA uveitisa so MTX prejeli 4 otroci, v skupini otrok z idiopatskim uveitisom pa 10 otrok; skupno je torej več kot polovica vseh otrok (14/27) vključenih v raziskavo prejela MTX. Glukokortikoide so v obeh skupinah otrok prejeli po 4 otroci; skupno je prejelo glukokortikoide 30% otrok (8/27). En otrok z JIA uveitisom je bil zdravljen tudi z TNF

zaviralcem adalimumabom. V skupini idiopatskega artritisa so adalimumab prejeli 4 otroci; skupno je adalimumab prejelo 18% otrok (5/27), 3 dečki in 2 deklici. Bolniki terapijo z adalimumabom dobro prenašajo, neželenih učinkov nismo beležili. Uspešnost terapije z adalimumabom je bila dokazana v več raziskavah. Tynjala s sodelavci je v retrospektivni raziskavi 20 bolnikov ugotovil, da je adalimumab uspešno zdravilo tudi pri bolnikih, ki so bili prej neuspešno zdravljeni z drugimi zaviralci TNF alfa. Neželenih učinkov adalimumaba ni imel nihče od vključenih bolnikov.³² Druge biološke terapije pri naših bolnikih nismo uporabili. V primeru rezistentne bolezni pridejo v poštev še druga biološka zdravila.²⁵⁻²⁶

Povprečna starost otrok z idiopatskim uveitisom, ki so prejeli adalimumab, je bila 8 let v začetku bolezni. Vsi so imeli bilateralni intermediarni uveitis. Dva otroka sta poleg adalimumaba prejela tudi MTX, eden ciklosporin A, eden pa je adalimumab prejemal kot monoterapijo. Deklica, ki je potrebovala tudi sistemski steroid, je bila zaradi zapletov uveitisa operirana. Zanimivo je, da je v skupini JIA uveitisa imel najtežji potek in je potreboval adalimumab, deček z oligoartikularno JIA in visokim tirom ANA 1:640, ki je bil ob postavitvi diagnoze JIA star 5 let. Uveitis se je pojavil eno leto kasneje, v starosti 6 let. Zaradi zapletov uveitisa je eno leto po odkritju uveitisa potreboval tudi operativni poseg. V raziskavi Sauernmann s sodelavci so ugotovili, da je tveganje za uveitis povezano s starostjo samo pri deklicah. Pri dečkih te povezave niso odkrili. Pri deklicah je bilo tveganje največje, kar 47%, če so bile ANA pozitivne in so bile stare 1-2 leti ob začetku JIA. Podvrsta JIA na to tveganje ni vplivala. Tveganje se je zmanjšalo na manj kot

10% pri tistih, ki so zbolele po 7 letu starosti. Časovni zamik do pojava uveitisa od postavitve diagnoze JIA je bil značilno daljši pri tistih, ki so zboleli v zgodnji starosti.¹⁷

Za natančno ocenitev uspešnosti zdravljenja pri naših bolnikih nismo imeli na voljo vseh podatkov, se je pa stanje pri vseh izboljšalo. V nedavno objavljeni raziskavi 15 bolnikov (10 JIA, 4 idiopatski artritis in 1 Blau sindrom), ki so bili zdravljeni z adalimumabom in so jih v povprečju sledili 32 mesecev, je izboljšanje imelo 86% otrok v povprečju 6 tednov po uvedbi terapije. Zdravljenje je bilo uspešno v 60%, zmerno uspešno v 13%, neuspešno v 13%, v 13% pa je prišlo do poslabšanja bolezni. 4 bolniki so prekinili terapijo z adalimumabom.⁴⁶

V Sloveniji do sedaj še nismo imeli podatkov o številu otrok z JIA uveitisom. V tem prispevku smo predstavili prvo raziskavo JIA uveitisa v Sloveniji. Hkrati smo analizirali še podatke za otroke z intermediarnim uveitisom in primerjali obe skupini med seboj. Zavedamo se pomanjkljivosti retrospektivne analize podatkov, ki so nepopolni in s tem vplivajo na točnost analize. V prihodnosti bi bilo pomembno podatke zbirati prospektivno in še okrepiti sodelovanje med otroškimi revmatologi in oftalmologi, ki je bistveno za optimalno obravnavo otrok z uveitisi pridruženimi sistemskim boleznim in tudi otrok z idiopatskim uveitisom, ki potrebujejo sistemsko terapijo.

Zaključek

Otroški kronični neinfektivni uveitis je resna bolezen pri kateri lahko pride do kasnih posledic in celo izgube vida. Zato je potrebno uveitis čimprej odkriti in zdraviti. Če lokalna steroidna terapija v primeru anteriornega uveitisa ni uspešna in vnetje vztraja je potrebno čim prej, še preden se pojavijo zapleti uveitisa, uvesti sistemsko zdravljenje. Pri intermediarnem in posteriornem uveitisu uvedemo sistemsko zdravljenje takoj po postavitvi diagnoze. V primeru da sistemski glukokortikoidi in MTX, ki sta zdravili prvega reda za zdravljenje kroničnega neinfektivnega uveitisa pri otrocih, nista uspešna, je potrebno zdravljenje z biološkimi zdravili. Pri otrocih z JIA lahko z rednimi oftalmološkimi pregledi s špranjsko svetilko preprečimo zaplete uveitisa, ker jih odkrijemo in zdravimo lahko že v začetku pojava vnetja. Pri obravnavi otrok z uveitisom je bistvenega pomena dobro sodelovanje med oftalmologom in otroškim revmatologom.

Podtipi JIA
sistemski
poliartritis RF-negativen
poliartritis RF-pozitiven
Oligoartritis:
• perzistenten • razširjen
psoriatični artritis
artritis povezan z entezitisom
neopredeljene oblike

Tabela 1: Podtipi JIA po ILAR klasifikaciji (Petty)

Legenda: JIA- juvenilni idiopatski artritis, ILAR- International League of Associations for Rheumatology, RF- revmatoidni faktor

	JIA uveitis	Idiopatski uveitis
Število otrok	9	18
Spol deklice : dečki	8 : 1	6 : 12
X- leta (razpon)	4,8 (3-7,5)	8 (2,5-14)
Anteriorni uveitis (%)	77	33
Recidivantni uveitis (%)	70	83
Bilateralni uveitis (%)	77	88
Sistemska terapija (%)	66	72
Operativni poseg (%)	33	38

Tabela 2: Primerjava bolnikov z kroničnim JIA uveitisom in idiopatskim uveitisom *Legenda: JIA- juvenilni idiopatski uveitis, X- povprečna starost ob diagnozi uveitisa*

Podvrsta JIA	ANA	Starost ob pojavu JIA (leta)	Trajanje bolezni (leta)	tveganje	Pogostnost pregledov oči (meseci)
Oligo ali poliartritis	+	≤6	≤4	visoko	3
	+	≤6	>4	zmerno	6
	+	≤6	>7	nizko	12
	+	>6	≤4	zmerno	6
	+	>6	>4	nizko	12
	-	≤6	≤4	zmerno	6
	-	≤6	>4	nizko	12
	-	>6	NA	nizko	12
Sistemiški artritis	NA	NA	NA	nizko	12

Tabela 3: Pogostnost pregledov oči s špranjsko svetilko pri bolnikih z JIA (povzeto po Cassidy³⁷)

Legenda: ANA- protijedrna protitelesa, NA- se ne pojavlja

Literatura

- 1 Tugal-Tutkun I. Pediatric uveitis. J Ophthalmic Vis Res 2011; 6:259-69.
- 2 Kump LI, Cervantes-Castenda RA, Androudi SN, Foster CS. Analysis of pediatric uveitis cases at a tertiary referral center. Ophthalmology 2005; 112:1287-92.
- 3 Stoffel PB, Sauvain MJ, von Vigier RO, Beretta-Piccoli BC, Ramelli GP, Bianchetti MG. Non –infectious causes of uveitis in 70 Swiss Children. Acta Paediatr 2000; 89:955-8.

- 4 Edelsten C, Reddy MA, Stanford MR, Graham EM. Visual loss associated with pediatric uveitis in English primary and referral centers. *Am J Ophthalmol* 2003; 135:676-80.
- 5 Soylu M, Ozdemir G, Anili A. Pediatric uveitis in southern Turkey. *Ocul Immunol Inflamm* 1997; 5:197-202.
- 6 Hamade IH, Al Shamsi, Al Dhibi H, Chacra CB, Abu El-Asrar AM, Tabbara KF. Uveitis survey in children. *Br J Ophthalmol* 2009; 93:569-72.
- 7 Smith JA, Mackensen F, Sen HN, Leigh JF, Watkins AS, Pyatetsky D. Epidemiology and course of disease in childhood uveitis. *Ophthalmology* 2009; 116:1544-51.
- 8 Rathinam SR, Namperumalsamy P. Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis. *Indian J Ophthalmol* 2007; 55:173-83.
- 9 Toplak N, Accetto M, Avčin T. Novosti pri klasificiranju in zdravljenju juvenilnega idiopatskega artritisa. Problematika cepljenj. Novosti v pediatriji. *Pediatrična revmatologija. Izbrana poglavja iz pediatrije. V Ljubljani: Medicinska fakulteta, katedra za pediatrijo, 2008; 245-56.*
- 10 Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31:390-2.
- 11 Levy-Clarke G, Nussenblatt RB, Smith JA. Management of chronic pediatric uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2005; 16:281-8.
- 12 Keenan JD, Tessler HH, Goldstein DA. Granulomatous inflammation in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *J AAPOS* 2008; 12:546-50.
- 13 Petty RE, Smith JR, Rosenbaum JT. Arthritis and uveitis in children. A pediatric rheumatology perspective. *Am J Ophthalmol* 2003; 135:879-84.

- 14 Kesen MR, Setlur V, Goldstein DA. Juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2008; 48:21-38.
- 15 Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K; German Uveitis in childhood Study Group. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:1015-9.
- 16 Angeles-Han ST, Pelajo CF, Vogler LB, Rouster-Stevens K, Kennedy C, et al. Risk markers of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry. *J Rheumatol* 2013; 40:2088-96.
- 17 Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Risk factors for development of uveitis differ between girls and boys with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62:1824-8.
- 18 Bowyer SL, Roettcher PA, Higgins GC, Adams B, Myers LK, et al. Health status of patients with juvenile rheumatoid arthritis at 1 and 5 years after diagnosis. *J Rheumatol* 2003; 30:394-400.
- 19 Arellanes-Garcia L, Navarro-Lopez P, Conchat-Del Rio LE, Unzueta-Medina JA. Idiopathic intermediate uveitis in childhood. *Int Ophthalmol Clin* 2008; 48: 61-74.
- 20 Tang WM, Pulido JS, Eckles DD, Han DP, Mieler WF, Pierce K. The association of HLA-DR15 and intermediate uveitis. *Am J Ophthalmol* 1997; 123:70-5.
- 21 Kalinina Ayuso V, ten Cate HA, van den Does P, Rothova A, de Boer JH. Young age as a risk factor for complicated course and visual outcome in intermediate uveitis in children. *Br J Ophthalmol* 2011; 95:646-51.
- 22 Shetty AK, Gedalia A. Childhood sarcoidosis: A rare but fascinating disorder. *Pediatr Rheumatol Online J* 2008; 6:16.
- 23 Herbort CP, Rao NA, Mochizuki M; members of Scientific Committee of First International Workshop on Ocular

Sarcoidosis. International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis: results of the first International Workshop On Ocular sarcoidosis (IWOS). *Ocul Immunol Inflamm* 2009; 17:160-9.

24 Becker ML, Rose CD. Blau syndrome and related genetic disorders causing childhood arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2005; 7:427-33.

25 Cantarini L, Simonini G, Frediani B, Pagnini I, Galeazzi M, Cimaz R. Treatment strategies for childhood noninfectious chronic uveitis: an update. *Expert Opin investing Drugs* 2012; 21:1-6.

26 Mehta PJ, Alexander JL, Sen HN. Pediatric uveitis: new and future treatments. *Curr Opin Ophthalmol* 2013; 24:453-62.

27 Habet-Wilner Z, Sallam A, Roufas A, Kabasele PM, Grigg JR, et al. Periocular corticosteroids injection in the management of uveitis in children. *Acta Ophthalmol* 2010; 88:299-304.

28 Ramanan AV, Whitworth P, Baildam EM. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 2003; 88:197-200.

29 Kalinina Ayuso V, van de Winkel EL, Rothova A, de Boer JH. Relapse rate of uveitis post-methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol* 2011; 151:217-22.

30 Doycheva D, Zierhut M, Blumenstock G, Stuebiger N, Januschowski K, Voyokov B, Deuter C. Immunomodulatory therapy with tumor necrosis factor alpha inhibitors in children with antinuclear antibody-associated chronic anterior uveitis: long-term results. *Br J Ophthalmol* 2014; Abstract. (Epub ahead of print)

- 31 Tynjala P, Kotaniemi K, Lindahl P, Latva K, Aalto K et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:339-44.
- 32 Garcia-De-Vicuna C, Diaz-Llopis M, Salom D, Bou R, Diaz-Cascajosa J, et al. Usefulness of adalimumab in the treatment of refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Mediators Inflamm* 2013; 560632.
- 33 Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 53:18-23.
- 34 Kaipiainen-Seppanen O, Leino M. Recurrent uveitis in a patient with juvenile spondyloarthropathy associated with tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:88-9.
- 35 Breda L, Del Torto M, De Sanctis S, Chiarelli F. Biologics in children's autoimmune disorders: efficacy and safety. *Eur J Pediatr* 2011; 170:157-67.
- 36 Horneff G, Foeldvari I, Minden K, Moebius D, Hospach T. Report on malignancies in the German juvenile idiopathic arthritis registry. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50:230-6.
- 37 Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J; Section on Rheumatology; Section on Ophthalmology. Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2006; 117:1843-5.
- 38 De Boer J, Berendschot TT, van der Does P, Rothova A. Long-term follow-up of intermediate uveitis in children. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:616-21.
- 39 Holland GN, Denove CS, Yu F. Chronic anterior uveitis in children: clinical characteristics and complications. *Am J Ophthalmol* 2009; 147:667-78.

- 40 Kosmač M, Avčin T, Toplak N, Simonini G, Cimaz R, Curin Šerbec V. Exploring the binding sites of anti-infliximab antibodies in pediatric patients with rheumatic diseases treated with infliximab. *Pediatr Res* 2011; 69:243-8.
- 41 Foell D, Wulffraat N, Wedderburn LR, Wittkowski H, Frosch M, et al. Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission; a randomized clinical trial *JAMA* 2010; 303:1266-73.
- 42 Baszis K, Garbutt J, Toib D, Mao J, King A, et al. Clinical outcomes after withdrawal of anti-tumor necrosis factor α therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis: a twelve-year experience. *Arthritis Rheum* 2011; 63:3163-8.
- 43 Heldmann F, Braun J. Perioperative use of methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28:110-3.
- 44 Ledingham J, Deighton C; British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF α blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:157-63.
- 45 Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59:762-84.
- 46 Bravo-Ljubetic L, Peralta-Calvo J, Noval S, Pastora-Salvador N, Abelairas-Gomez J, Merino R. Adalimumab therapy for refractory childhood uveitis. *J AAPOS* 2013; 17:456-9.