

STRUČNI ČLANCI

SAVREMENA TERAPIJA VASKULITISA RETINE

Gordana ZLATANOVIĆ, Gordana STANKOVIĆ-BABIĆ, Predrag JOVANOVIĆ
Milena VUJANOVIĆ i Sonja ŽIVKOVIĆ

Klinika za očne bolesti Kliničkog centra u Nišu

Terapija vaskulitisa retine je veoma kompleksna. Osnovni terapijski princip je naći ravnotežu između toksičnosti leka i težine oboljenja retine. Kod lakih oblika bolesti, sa dobrom oštrinom vida, dovoljno je samo posmatranje bolesnika bez terapije. Za teške forme lek izbora su kortikosteroidi. Ako nema povoljnog odgovora na terapiju kortikosteroidima, kod bilateralnih teških oblika vaskulitisa retine, a posebno kod Behčetove bolesti, primenjuje se terapija citostaticima. Najčešće se koriste ciklofosfamid i hlórambucil. Poslednjih godina više se koristi visokoselektivni imunosupresivni ciklosporin A u malim dozama u kombinaciji sa kortikosteroidima. Novi pristup u sprečavanju autoagresivnih Ag-specifičnih T-ćelija i njihovih proinflamatornih produkata podrazumeva upotrebu novije generacije imunosupresivnih lekova kao što su takvolimus (FK 506) i T-ćelijski specifični antimetaboliti. U poslednje vreme se u terapiji vaskulitisa retine primenjuje i desenzibilizacija S-antigenom retine.

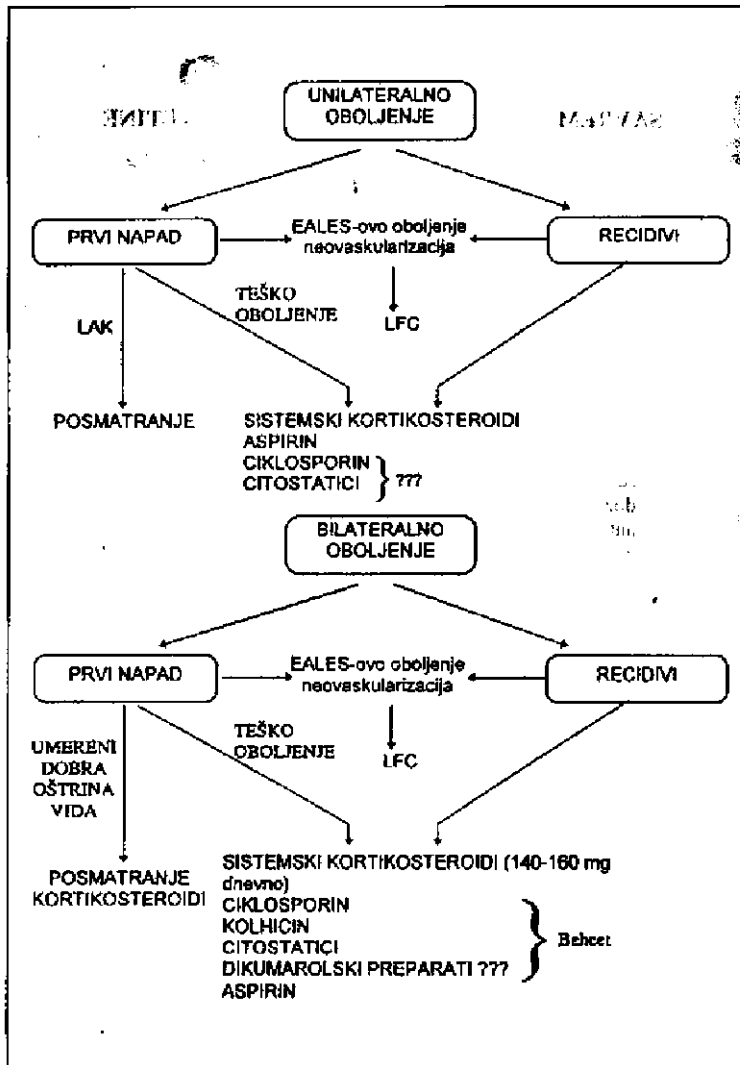
Ključne reci: vaskulitis retine, kortikosteroidi, citostatici, ciklosporin A, takrolimus, desenzibilizacija S-antigenom retine

Uvod

Vaskulitis retine je skup kliničkih simptoma u oku koji nastaju u toku zapaljenja krvnih sudova retine. Može se javiti kao primarna bolest (M. Eales) ili kao sekundarna komponenta uveo-retinitisa ili neke sistemske bolesti (SLE, MS, Polyarteritis nodosa, Vegenerova granulomatoza, Behcetova bolest). Vaskulitis retine se veoma teško leći, često recidivira i nepotpuno reaguje na sve raspoložive oblike terapije.

Na šemama 1 i 2 prikazani su opšti principi terapije vaskulitisa retine. U slučaju lakših oblika, sa dobrom oštrinom vida, posebno u jednostranim oblicima, preporučuje se samo posmatranje bolesnika bez terapije. Kod Ealsovog oboljenja, kao i kod pojave neovaskularizacije, preporučuje se laserfotokoagulacija.

Kod težih oblika zapaljenja potrebna je sistemska terapija. Izbor terapije je određen jačinom bolesti. Generalno, tretman mora biti agresivniji kod ponavljanih, bilateralnih formi vaskulitisa retine.



Shema 1 i 2

Sistemske kortikosteroidi imaju brz i neosporan anti-inflamatorni efekat u svim fazama bolesti, a naročito u akutnoj fazi. Ovi lekovi preveniraju pogoršanje vida i krajnje slepilo od posledica vaskulitisa retine. Steroidna terapija, oralna (1-1,5 mg/kg/dan) ili intravenska (1 g/dan), ili obe, predstavlja važnu komponentu u planiranju tretmana bolesnika sa vaskulitisom retine (*Esen*, 1996). Značajno je terapiju započeti sa visokim dozama (140-160 mg) metilprednizolona dnevno u jutarnjoj dozi, najmanje 5 do 7 dana, zatim istu postepeno smanjivati do doze održavanja (15-30 mg/dan).

Kod teških formi vaskulitisa retine, što je često slučaj kod Behčetove bolesti, oralni kortikosteroidi se koriste u kombinaciji sa imunosupresivnim lekovima, a zatim se steroidi postepeno smanjuju. Ovaj režim obezbeđuje brz anti-inflamatorni efekat kortikosteroida, dok potpun terapijski efekat citostatika nastupa za 3-6 nedelja.

U hroničnim slučajevima, doze održavanja prednizona mogu se primenjivati u kombinaciji sa imunosupresivima.

Hlorambucil je bio prvi citostatik koji je primenjen u terapiji kod bolesnika sa vaskulitisom retine i još uvek se najčešće koristi kao najefikasniji. Način delovanja ovog sporo-reagujućeg alkilirajućeg agensa je sličan načinu delovanja ciklofosfamida. Uobičajena početna doza je 0,1 mg/kg/dan. Zadovoljavajući odgovor se postiže nakon 1 do 3 meseca. Doza se postepeno smanjuje, a doza održavanja se daje 1-2 godine zavisno od simptoma, nalaza na oku, tolerancije kostne srži i individualnih specijalnih aspekata. Terapija hlorambucilom može biti završena postojanjem pancitopenije, amenoreje, infekcije i sekundarnog maligniteta (*Matteson i sar.*, 1989). Visoke kratkoročne doze hlorambucila u terapiji Behčetove bolesti takode su dale zadovoljavajuće efekte (*Tessler i sar.*, 1990).

Ciklofosamid je brzo-reagujući alkilirajući agens koji se može dati oralno (1 mg/kg/dan) ili intravenski (750-1000 mg/m²/dan svake 4 nedelje) sa potencijalnom bubrežnom i bešičnom toksičnošću. Pokazao je dobre efekte u slučajevima otpornim na hlorambucil.

Azatioprin je analog purina i često se koristi u kombinaciji sa ciklosporinom i niskim dozama prednizona. Takođe je saopšteno da oralno primenjen azatioprin smanjuje recidive Behčetove bolesti (*Vazici i sar.*, 1990).

Depresija kostne srži, anoreksija, alopecija i sterilitet samo su neke od komplikacija terapije citostaticima. Zbog toga pre pristupa ovom vidu terapije u oftalmologiji uvek treba poći od pitanja da li očekivano poboljšanje vidne oštine opravdava primenu tako toksičnih lekova.

Ciklosporin A je visoko selektivni imunosupresiv. Nije citotoksičan i stoga verovatno ne može da indukuje klonalnu deleciju autoagresivnih ćelija. Relativno je selektivan u inhibiciji T-limfocita. Zbog svoje nefrotoksičnosti i hepatotoksičnosti ne daje se u visokim dozama. Skorašnja ispitivanja sugerišu inicijalnu dozu od 5 mg/kg/dan ciklosporina, a ako se intraokularna

inflamacija u potpunosti ne povuče ovim dozama, ili ako inflamatorni proces recidivira, treba kombinovati ciklosporin sa niskim dozama *steroida* (*Atmaca i sar., 1994*). Terapija ciklosporinom primenjuje se samo u bilateralnim po vid pretećim slučajevima vaskulitisa retine. Treba voditi računa i o tome da nagli prekid terapije može voditi "rebound" fenomenu.

Kolhicin je često korišćen lek u terapiji teških vaskulitisa retine od strane japanskih autora (*Mimura, 1975*). Koristi se u dozi od 0,1-1 mg/dan u dužem vremenskom periodu (1 do 2 godine). Veće doze su jako toksične, a doza od 7 mg dnevno smrtonosna.

Takrolimus (FK 506) je novootkriveni imunosupresivni lek sa imunološkom aktivnošću sličnom ciklosporinu. On se vezuje za alfa 1 kiseli glikoprotein u serumu i selektivno inhibira CD 4+T-limfocite (*Esen, 1996*). Najefikasnije terapijske doze su od 0,10 do 0,15 mg/kg/dan, dok veće doze dovode do neželjenih efekata: oštećenje bubrežne funkcije, neurološki simptomi, gastrointestinalni simptomi i hiperglikemija (*Ishioka i sar., 1994*).

Skorije je supkutani interferon alfa uspešno korišćen kod bolesnika sa mukokutanim bolestima i okularnim učešćem (*Kotter i sar., 1996*).

Plazmafereza do vodi do brze remisije ali ne prevenira recidive niti menja krajnji ishod okulame inflamacije (*Raizman i sar., 1989*).

Postoje i saopštenja o upotrebi pentoksifilina (*Yasui i sar., 1996*) i talidomida (*Gardner-Medvin i sar., 1994*) u lečenju bolesnika sa Behčetovim oboljenjem.

Oralna tolerancija (desenzibilizacija) S-antigenom retine je najnoviji pokušaj da se sam organizam stimuliše na sopstveni supresivni mehanizam koji će savladati inflamatorni odgovor u oku. Ovaj vid terapije smatra se specifičnijim, efektivnim i netoksičnim. Efikasnost ove terapije je dokazana na eksperimentalnim autoimunim vaskulitisima, ali i na bolesnicima sa vaskulitisom retine izabranim metodom slučajnog izbora. Eksperimenti su pokazali da je kod nekih bolesnika sa vaskulitisom retine, koji su imali *in vitro* odgovor na S-antigen retine, omogućeno da redukuju, pa čak i prekinu, sistemsku imunosupresivnu terapiju (*Virender i sar., 1996*). Dodatna ispitivanja u ovom smeru će, nadamo se, rasvetliti i pružiti prvu netoksičnu terapiju ovih teških po vid pretećih očnih oboljenja.

Naši rezultati

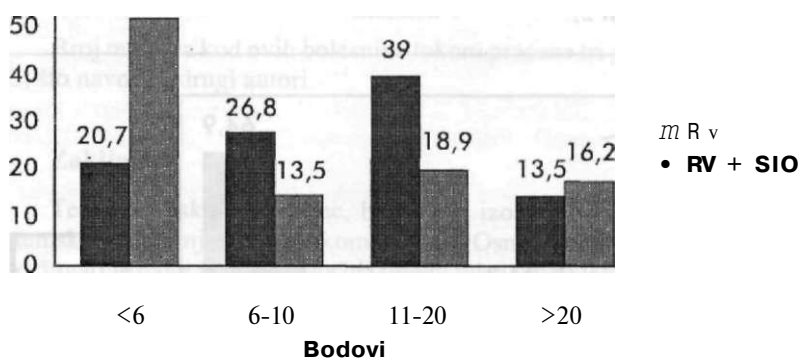
Cilj rada je da ukažemo na savremene principe terapije vaskulitisa retine sa posebnim osvrtom na rezultate lečenja naših bolesnika.

Sproveli smo kliničko ispitivanje kod 82 bolesnika sa zapaljenjem krvnih sudova mrežnjače. Radom nisu obuhvaćeni bolesnici sa malignim oboljenjima, teškom hipertenzijom i šećernom bolešću. Ispitivanje je podrazumevalo određivanje oštine vida, težine oboljenja pri prvom pregledu i nakon 3 godine, kao i broj recidiva u istom vremenskom periodu.

U pogledu starosne strukture, 2/3 bolesnika pripadalo je uzrastu od 20 do 40 godina, dok u odnosu na pol nema značajnih razlika.

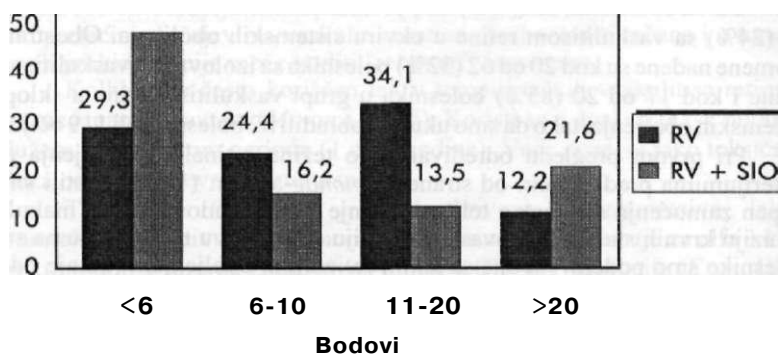
Od 82 bolesnika, 62 (76%) bilo je sa izolovanim vaskulitisom retine, a 20 (24%) sa vaskulitisom retine u okviru sistemskih oboljenja. Obostrane promene nadene su kod 20 od 62 (32%) bolesnika sa izolovanim vaskulitisom retine i kod 17 od 20 (85%) bolesnika u grupi vaskulitisa retine u sklopu sistemskih oboljenja, tako da smo ukupno obradili 82 bolesnika ili 119 očiju.

Pri prvom pregledu određivali smo težinu retinalnog oboljenja po kriterijumima predloženim od strane *Dumonde-a* i sar. (1982). Pratili smo Stepen zamućenja staklastog tela, oblaganje krvnih sudova, edem makule, okluziju krvnih sudova i neovaskularizaciju. Na osnovu tih kriterijuma sve bolesnike smo podelili na one sa lakim retinalnim oboljenjem (manje od 6 bodova), umerenim oboljenjem (6-10 bodova), izraženim oboljenjem (11 -20 bodova) i teškim retinalnim oboljenjem (više od 20 bodova). Iz grafikona 1 uočavamo da je polovina bolesnika imala umereno ili lako oboljenje retine, a druga polovina bila je sa izraženim ili teškim oboljenjem retine. Takođe smo pratili i oštrinu vida pri prvom pregledu (grafikon 3). Na osnovu ovih kriterijuma primenili smo odgovarajuću terapiju.



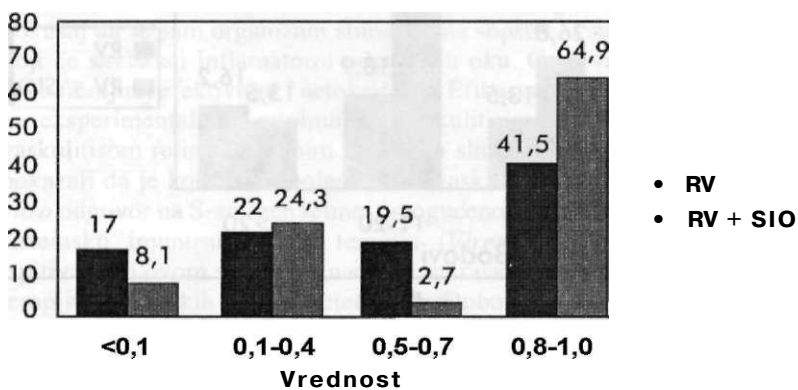
Grafikon 1

Kod lakih oblika sa očuvanom oštrinom vida preporučili smo samo higijensko-dijetetski režim ishrane i pratili bolesnika. Kod bolesnika sa Ealsovim oboljenjem uspešno smo delovali laserfotokoagulacijom. U bolesnika sa umerenim oblikom vaskulitisa retine primenjivali smo lokalnu terapiju midrijaticima i kortikosteroidima. U slučaju izraženih ili teških formi oboljenja primenjivali smo visoke doze kortikosteroida (početna doza od 140 do 160 mg dnevno) u kombinaciji sa inhibitorima prostaglandina i aspirinom. Kod trećine bolesnika sa teškim obostranim retinalnim oboljenjem koristili smo ciklofosamid u dozi od 50 do 100 mg dnevno, a u 10 bolesnika primenjivali smo 4 mg/kg TM ciklosporina i 40 mg prednizolona.



Grafikon 2

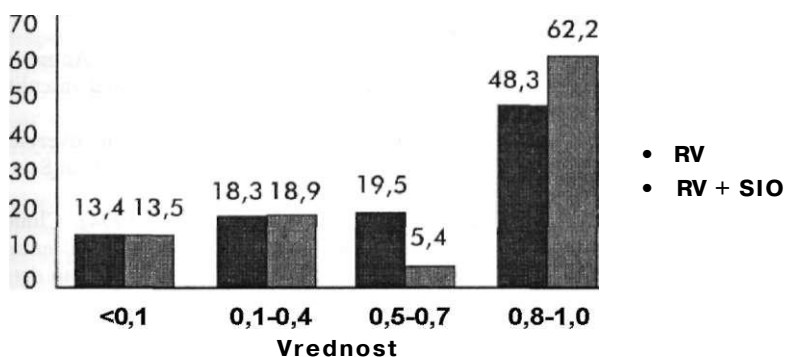
Nakon tri godine uočavamo da je broj bolesnika sa teškim retinalnim oboljenjem u grupi izolovanih zapaljenja krvnih sudova mrežnjače smanjen od 13,5% na 12,2%, dok je procenat bolesnika sa lakom formom oboljenja povećan sa 20,7 na 29,3 u grupi izolovanog zapaljenja krvnih sudova mrežnjače (grafikon 2).



Grafikon 3

U grupi vaskulitisa retine sa sistemskim oboljenjem, procenat bolesnika sa teškim oboljenjem retine povećan je od 16,2 na 21,6. Ovakav nalaz objašnjava se prisustvom bolesnika sa Behčetovim oboljenjem u ovoj grupi, za koje znamo da nelečeno za 3,2 godine dovode do slepila, a lečeno za 7,4 godine (Nussenblat i sar., 1989).

U pogledu oštine vida (grafikon 4) uočavamo da se nakon tri godine broj bolesnika sa oštrinom vida manjom od 0,1 smanjio u grupi sa izolovanim vaskulitisom retine od 17% na 13,4%, dok se povećao u grupi vaskulitisa retine sa sistemskim oboljenjem od 8,1 % na 13,4%, što takođe objašnjavamo prisustvom Behčetovog oboljenja u ovoj grupi.



Grafikon 4

Broj recidiva kod ovih bolesnika tokom praćene tri godine kretao se od 1-3, što navode i drugi autori.

Zaključak

Terapija vaskulitisa retine, bilo da je izolovan ili se javlja u sklopu sistemskih oboljenja, vrlo je kompleksna. Osnovni princip koga se treba pridržavati je da se nađe ravnoteža između toksičnosti leka i težine oboljenja retine.

Kod lakih oblika bolesti sa dobrom oštrinom vida dovoljno je samo posmatranje bolesnika.

Kod Ealsove bolesti i neovaskularizacije treba primeniti laserfotokoagulaciju.

U slučaju težih formi bolesti lek izbora za sada predstavljaju sistemski kortikosteroidi u visokim početnim dozama od 140-160 mg dnevno.

Citostatike koristiti isključivo kod teških obostranih oblika zapaljenja.

Ciklosporin A je generalno ograničen na bilateralne po vid preteče slučajeve vaskulitisa retine i treba ga davati u manje toksičnim dozama u kombinaciji sa kortikosteroidima.

Takrolimus (FK 506) je efikasan lek u terapiji vaskulitisa retine, ali je neophodno pratiti parametre mogućih neželjenih efekata ovog leka.

Potvrđivanje uspešnosti primene oralne tolerancije (desenzibilizacije) S-antigenom retine i uvođenje ovog terapijskog postupka u praksu bio bi krupan doprinos efikasnom i netoksičnom tretmanu bolesnika sa vaskulitisom retine.

Literatura

Atmaca, L. S. and Batioglu, F. (1994). The efficacy of cyclosporin A in the treatment of Behcet's Disease. *Ophthalmic. Surg.*, 25, 321-327.

Dumonde, D. C, Graham, E. M. and Sanders, M. D. (1982). Antiretinal autoimmunity and circulating immune complexes in patients with retinal vasculitis. *Lancet*, 9, 787-792.

Esen Karamursel Akpek, M. D. (1996). Behcet's disease: an overview. Immunology Service Massachusetts Eye & Ear Infirmary Harvard Medical School Boston, MA.

Gardner-Medvin, J. M., Smith, N. J. and Powell, R. J. (1994). Clinical experience with thalidomide in the management of severe oral and genital ulceration in conditions such as Behcet's Disease: use of neurophysiological studies to detect thalidomide neuropathy. *Ann. Rheum. D/v.*, 53, 828-832.

Ishioka, M., Ohno, S., Nakamura, S., hohe, K., Watanabe, N., Ishigatsuh, Y. čind Tanaka, S. (1994). FK 506 treatment of noninfectious uveitis. *Am. J. Ophthal.*, U8, 723-729.

Kotter, L, Eckstein, A. and Zierhut, M. (1996). Therapy of ocular manifestations in Behcet's Disease with interferon alfa. *Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci.*, 57, 1036-1036.

Matteson, E. L. and O'Duffy, J. D. (1989). Treatment of Behcet's Disease with chlorambucil. *Proceedings of the International Congress on Behcet's Disease.* Rochester, MN, 575-575.

Mitnura, Y. (1975). Effect of colchicine treatment in ocular lesions in Behcet's disease. *Folia Ophthal. Jpn.*, 26, 902-908.

Mochizuki, M., Masuda, K., Sakane, T., Ito, K., Usui, M., Ohno, S. and Inaba, G. (1993). A clinical trial of FK 506 in refractory uveitis. *Am. J. Ophthal.*, 775, 763-769.

Nussenhlat, R. and Palestine, A. (1989). *Uveitis-Fundamentals and Clinical Practice.* Year Book Medical Publishers. Chicago, 229-235.

Raizman, M. B. and Foster, C. S. (1989). Plasma exchange in the therapy of Behcet's Disease. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 227, 360 - 360.

Tessler, H. H. ond Jennings, T. (1990). High-dose short-term chlorambucil for intractable sympathetic ophthalmia and Behcet's Disease. *Br. J. Ophthalmol.*, 74, 353-357.

Virender, S. and Sangwan, M. S. (1996). Birdshot retinochoroidopathy. Immunology Service Massachusetts Eye & Ear Infirmary Harvard Medical School Boston, MA.

Yasui, K., Kobayashi, M. et al. (1996). Successful treatment of Behcet's Disease with pentoxifylline. *Ann. Intern. Med.*, J24, 891-893.

Yazici, H., Pazarli, H., Barnes, C. et al. (1990). A controlled trial of azathioprine in Behcet's Syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 322, 281 - 281.

THERAPIE MODERNE DU VASCULITIS DE LA RETINE

Gordana ZLATANOVIĆ, Gordana STANKOVIĆ-BABIĆ, Predrag JOVANOVIĆ, Milena VUJANOVIĆ et Šonja ŽIVKOVIĆ

Clinique ophtalmologic/ue du Centre clinique de Niš

La therapie du vasculitis de la retine est tres complexe. Le principe therapeutique de base est de trouver l'equilibre entre la toxite du medicament et la gravite de lamaladie de la retine. Chez les formes legeres de lamaladie avec labonne acuite visielle, il suffit d'observer la malade. Pour les formes graves le remede de choix sont corticosterodes. S'il riy a pas de reponse favorable a la therapie avec les corticosterodes, chez les formes graves et bilaterales, en particulier chez la maladie de Behchet, on applique la therapie avec cytostatiques. Le plus souvent on utilise cyclophosphamide et hlorambucile. Ces demieres annees on utilise beaucoup plus immunosuppressif cyclosporin A de haute selectivite et en petites doses en combinaison avec les corticosteroides. Le nouveau acces aux empechements des cellules T auto-agressives et leurs produits proinflammatoires sous-entend l'emploi de la nouvelle generation des remedes immunosupressifs tels que tacrolimus (FK 506) et les antimetaboliques de T cellules et specifiques. Dans le dernier temps on utilise dans la therapie du vasculitis de la retine on applique aussi la desansibilisation avec S antigene de la retine.

Les mots des: Vasculitis de la retine, corticosteroides, cytostatiques, cyclosporin A, tacrolimus, desansibilisation, S antigene, retine

MODERN THERAPV OF THE RETINA VASCULITIS

Gordana ZLATANOVIĆ, Gordana STANKOVIĆ-BABIĆ, Predrag JOVANOVIĆ, Milena VUJANOVIĆ and Šonja ŽIVKOVIĆ

Clinic for Eye Diseases of the Clinic Center, Niš

The therapy of the retina vasculitis is very complex. The basic therapeutic principle is to find a balance between the medicament toxicity and the seriousness of the retina disease. In easy forms of the disease, with a good seeing shapness, it is sufficient to observe a patient with no therapy at all. For serious diseases the medicaments to be chosen are corticosteroids. If there is no favorable response to the corticosteroid therapy, in bilateral serious forms of the retina vasculitis and especially in the Behchet disease, a therapy with cytostatics is applied. The most frequently used are cyclophosphamide and chlorambucil. In the last few years s highly-selective immunosuppressive cyclosporine A in small doses is used combined with corticosteroids. A new approach to suppressing the auto-aggressive Ag-specific T-cells and their pro-inflammatory products implies the use of a new generation of

immunosuppressive medicaments such as tacrolimus (FK 506) and T-cell specific antimetabolites. More recently the desensibilization by the retina S-antigen has been used in the therapy of the retina vasculitis.

Keywords: Retina vasculitis, corticosteroids, cytostatics, cyclosporine A, tacromilus, desensibilization by the retina

Autor: Prof dr sci Gordana Zlatanović, oftalmolog, Klinika za očne bolesti Kliničkog centra u Nišu; kućna adresa: Niš, Sretna Mladenovica 8/36.

(Radje Uredništvo primilo 12. aprila 2001. godine)