



TERAPIJSKI PRISTUP KOD NEKROTIZUJUĆEG SKLEROKERATITISA

Gordana Zlatanović¹, Maja Živković¹, Marko Zlatanović¹, Tomislav Mladenović² i Aleksandra Miljković²

¹Klinika za očne bolesti, KC Niš

²Odeljenje za očne bolesti, Vojna bolnica Niš

Skleritis predstavlja upalu dubljih slojeva beonjače, koja može varirati od lakših formi do veoma ozbiljnih, praćenih nekrozom i padom vidne oštine. Bolest karakteriše hronični inflamatorni proces koji je lokalizovan u skleri, ali sa mogućnošću zahvatanja okolnih struktura, prvenstveno rožnjače, uvee i retine. Udružen sa promenama na rožnjači poznat je i kao sklerokeratitis. Skleritis može biti prednji i zadnji. Prema kliničkim karakteristikama i načinu ispoljavanja, prednji skleritis se deli na difuzni, nodularni i nekrotizujući sa inflamacijom i bez inflamacije. Nekrotizujući prednji skleritis predstavlja najtežu formu prednjeg skleritisa, koja se karakteriše povećanom udruženošću sa očnim komplikacijama i gubitkom vida.

Terapijski pristup u lečenju bolesnika sa nekrotizujućom formom sklerokeratitisa značajno se promenio u poslednjih nekoliko godina. I dalje sistemski kortikosteroidi predstavljaju „first line treatment“. Primena NSAID lokalno i sistemski značajna je samo kao dopunska terapija, ali je dokazano da primenjena samostalno ne može dovesti do regresije bolesti. Dodatna terapija u vidu *metotreksata*, *mycophenolata*, *ciklosporina* i *ciklofosfamida* je neophodna, pogotovu kada je skleritis udružen sa sistemskim bolestima. Najveći pomak u lečenju ozbiljnih formi skleritisa predstavlja uvođenje bioloških agenasa, kao što su TNF-alfa inhibitori i anti-B-cell antitela. *Acta Ophthalmologica* 2014;40(1):34-38.

Ključne reči: skleritis, keratitis, sklerokeratitis, nekroza, vidna oština

Uvod

Skleritis predstavlja upalu dubljih slojeva beonjače, koja može varirati od lakših formi do veoma ozbiljnih, praćenih nekrozom i padom vidne oštine. Bolest se ređe javlja u odnosu na episkleritis, ali je znatno ozbiljnija i sa težim tokom (1). Bolest karakteriše hronični inflamatorni proces koji je lokalizovan u skleri, ali sa mogućnošću zahvatanja okolnih struktura, prvenstveno rožnjače, uvee i retine. Udružen sa promenama na rožnjači, poznat je i kao sklerokeratitis. Promene na rožnjači mogu varirati od keratitisa, preko istanjenja perifernog dela rožnjače do meltinga (2). Kod 40%

slučajeva skleritis se javlja u sklopu neke autoimune bolesti, kod 5–10% udružen je sa infekcijom (VZV, HSV, sifilis), dok kod preostalih 50% slučajeva uzrok nije poznat (3,4). Skleritis može biti prednji kod 98%, i zadnji, kod 2% slučajeva. Prema kliničkim karakteristikama i načinu ispoljavanja, prednji skleritis se deli na difuzni, nodularni i nekrotizujući sa inflamacijom i bez inflamacije. Nekrotizujući prednji skleritis predstavlja najtežu formu prednjeg skleritisa, koja se karakteriše povećanom udruženošću sa očnim komplikacijama i gubitkom vida. Najčešće se javlja u sklopu sistemskih bolesti, u prvom redu je udružen sa reumatoidnim artritisom i Wegenerovom granulomatozom. Može biti bez

inflamacije, i tada je poznat kao skleromalacija perforans. Javlja se tipično kod žena, najčešće je bilateralan i udružen sa reumatoidnim artritisom. Neki autori smatraju da se u osnovi radi o reumatoidnom nodulu lokalizovanom u skleri. Iako klinički nalaz ukazuje na značajno istanjenje sklere praćeno ekspozicijom uvee, stanje je vrlo često u potpunosti bezbolno i spontana perforacija je retka (3).

Nekrotizujući skleritis koji je udružen sa inflamacijom predstavlja najteži i najozbiljniji oblik skleritisa. Praćen je izraženim subjektivnim simptomima u vidu bola i crvenila, najčešće bilateralan i udružen sa sistemskim bolestima. Komplikacije su česte, mogu nastati usled širenja inflamacije na uveu, prednji uveitis, kao i usled ozbiljnog istanjenja sklere kada dolazi do formiranja stafiloma, a u pojedinim slučajevima može doći i do perforacije (5).

Terapijski pristup zavisi od prirode i ozbiljnosti bolesti, kao i od udruženog sistemskog oboljenja. Rana terapija i individualni pristup svakom bolesniku neophodni su za postizanje dobrih rezultata. Sistemska i lokalna primena steroida je najvažnija za postizanje remisije bolesti. Dodatna terapija u vidu *metotreksata*, *mycophenolata*, *ciklosporina* i *ciklofosfamida* je neophodna kada je skleritis udružen sa sistemskim bolestima (6). U novije vreme, kod bolesnika kod kojih ne postoji dobar terapijski odgovor na ove lekove, savetuje se primena bioloških agenasa. TNF-alfa inhibitori su se pokazali efikasnim u lečenju ozbiljnih skleritisa (9,10).

Prikaz bolesnika

Bolesnica V.S. starosti 67 god. dolazi u našu ustanovu zbog crvenila i blage nelagodnosti u levom oku. Anamnestički navodi da je zbog istih simptoma unazad 6 meseci lečena u drugim zdravstvenim ustanovama pod *Dg Scleritis necroticans anterior cum inflamatio o.sin.* Patohistološki nalaz – *Inflamatio chronica mucosae*. Od terapije koristi lokalno kapi *tobramycina* i lokalno NSAID. Bolesnica u anamnezi negira postojanje sistemске bolesti, kao i prethodne očne bolesti, operacije i povrede oka.

Na prvom pregledu kod nas: vidna oštrina obostrano VOU=cc1,0, TOD=15mmHg, TOS=12mHg; nalaz na desnom oku uredan.

Pregled levog oka biomikroskopom ukazuje na veći skleralni defekt u nazalnom delu, praćen istanjenjem perifernog nazalnog dela rožnjače. Defekt je praćen blagom kongestijom krvnih sudova konjunktive. Prednja komora je bez eksudacije, iris i pupila su urednog nalaza. Sočivo blago opalescira. Bulbusi su pokretni u

svim pravcima (Slika 1). Pregled očnog dna na široku zenicu je u granicama normale, bez vidljivih cotton wool spot-ova. OCT makule su u fiziološkim granicama.

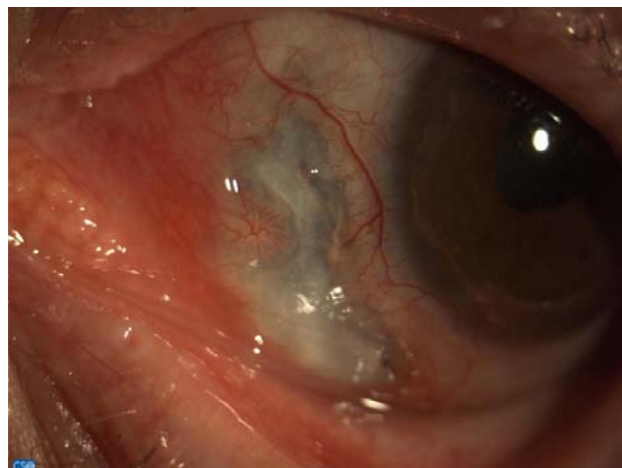
Postavljena je dijagnoza: *Sclerokeratitis necroticans* OS i ordinirana sledeća terapija: kortikosteroidi intramuskularno, sistemski: tbl. *metotrexat* 12,5 mg 1x nedeljno (uz konsultaciju reumatologa), a lokalno NSAID i kortikosteroidi (*sol. maxidex* 3x1).

Savetujemo konsultativni pregled reumatologa, sa kompletnim ispitivanjem u smislu reumatoidnog artritisa i Wegenerove granulomatoze, kompletnu krvnu sliku sa imunološkim ispitivanjima (ANA, ANCA, RF, HLA tipizacija).



Slika 1. Prvi pregled

Na kontrolnom pregledu bolesnica je subjektivno bolje; kliničkim pregledom na biomikroskopu uočava se popunjavanje defekta sklere (Slika 2). Bolesnica sa sobom donosi sledeće nalaze: pANCA i cANCA u fiziološkim granicama, ANA nisu detektovana. Krvna slika, sedimentacija, RF u fiziološkim granicama. Pregled reumatologa – bez dokazanog sistemskog oboljenja. Nastavlja se sa istom terapijom, uz postepeno smanjivanje doze kortikosteroida.



Slika 2. Prvi kontrolni pregled

Na kontroli nakon nedelju dana stanje na levom oku je bolje, defekt manji (Slika 3), zbog čega se isključuju sistemski i lokalni kortikosteroidi, a uvode kapi veštačkih suza i gel.

**Slika 3.** Drugi kontrolni pregled**Slika 4.** Nakon mesec dana

Nakon mesec dana, s obzirom da laboratorijske i kliničke analize nisu dokazale postojanje sistemske bolesti a lokalni defekt na oku je znatno manji, predlažemo prelazak sa tbl. *metotrexat* na lokalnu primenu *sol. ciclosporin* (Slika 4).

Diskusija

Sklerokeratitis je retka, ali ozbiljna bolest koja se najčešće javlja u sklopu sistemskih bolesti, ali su opisani i izolovani slučajevi. Bilo da se javi izolovano ili u sklopu sistemskih bolesti, može dovesti do značajnih promena i pada vidne oštine. Zbog toga je jako bitno rano postaviti dijagnozu, ispitati bolesnika u smislu postojanja nekog sistemskog obolenja i na

vreme uključiti adekvatnu lokalnu i eventualno sistemsku terapiju. Postavljanje dijagnoze se vrši na osnovu dobro uzete anamneze, kliničke slike koja može varirati od blagih formi do veoma ozbiljnih, praćenih nekrozom i gubitkom vidne oštine i dopunskih ispitivanja u smislu postojanja pridruženog sistemskog obolenja. Nekrotična forma je najčešće povezana sa reumatoidnim artritismom i Wegenerovom granulomatozom, zbog čega bi sistemske pretrage trebalo usmeriti u tom pravcu.

Veliki značaj se pridaje i histopatološkom nalazu. Rao sa saradnicima predložio je podelu nekrotizujućeg skleritisa na četiri subtipa prema histopatološkom nalazu: „zonal“ nekrotizujuća granulomatozna inflamacija, difuzna ili „nonzonal“ inflamacija sa ili bez formiranja granuloma, nekrotizujuća inflamacija sa mikroapscesom i sarkoidna granulomatozna imflamacija. Vaskulitis se viđa u prvom subtipu, tj. kod „zonal“ nekrotizujuće granulomatozne inflamacije, dok ga kod difuznog sklerokeratitisa nema (11).

Fong je sa kolegama opisao karakteristike vaskulitisa koji se javlja u sklopu ozbiljnog nekrotizujućeg vaskulitisa i ukazao na postojanje depozita imunih kompleksa u tkivima sklere i konjunktive koje su uzete za biopsiju (12).

Mehanizam koji dovodi do destrukcije sklere i rožnjače bio je razmatran u mnogim radovima u literaturi. Di Girolamo je još 1997. godine ukazao na značaj enzima iz grupe matriks metaloproteinaza (MMP) u destrukciji skleralnog zida i obližnje rožnjače (12). U brojnim studijama je dokazana uloga i TNF-alfa, s obzirom na to da utiče na produkciju MMP-a. Takođe je dokazano da skleralni fibroblasti, kada su stimulisani od strane interleukina-1 i TNF-alfa, sekretuju značajne količine MMP-3 i MMP-9. Novi terapijski pristup upravo je zasnovan na ovim saznanjima, tako da se u mnogim zemljama za lečenje težih formi nekrotizujućeg skleritisa koriste TNF-alfa inhibitori (9).

Terapijski pristup u lečenju bolesnika sa nekrotizujućom formom sklerokeratitisa se značajno promenio u poslednjih nekoliko godina. I dalje sistemski kortikosteroidi predstavljaju „first line treatment“. O upotrebi lokalnih kortikosteroida kao i subkonjunktivalnih injekcija postoje oprečni stavovi kada je reč o nekrotizujućoj formi, ali se većina slaže da su neophodni za kontrolu okularne imflamacije kod bolesnika sa nenekrotizujućom formom skleritisa. Rizik od moguće perforacije pri upotrebi lokalne

kortikosteroidne terapije postoji, ali je u brojnim studijama dokazano da je jako mali (14,15).

Primena NSAID lokalno i sistemski je značajna samo kao dopunska terapija. Dokazano je da primenjena samostalno ne može dovesti do regresije bolesti (16).

Dodatna terapija u vidu *metotreksata*, *mycophenolata*, *ciklosporina* i *ciklofosfamida* je neophodna pogotovu kada je skleritis udružen sa sistemskim bolestima (17,18,19). Izbor i dužina trajanja terapije zavise od prisustva udruženih bolesti, kao i od stanja organizma (funkcije jetre, bubrega, krvni pritisak). Zbog toga je neophodan multidisciplinarni pristup i dobra saradnja između oftalmologa, reumatologa, hematologa, nefrologa, gastroenterologa. U slučaju nepostojanja pridruženih sistemskih bolesti svakog bolesnika treba sagledati pojedinačno, a sa postizanjem remisije bolesti moguće je postepeno smanjivanje, pa čak i isključivanje sistemske terapije, uz redovne kontrolne preglede.

Najveći pomak u lečenju ozbiljnih formi skleritisa predstavlja uvođenje bioloških agenasa, kao što su TNF-alfa inhibitori i anti-B-cell

antitela (20,21). Uključivanje ovih skupih lekova može dovesti do remisije bolesti i u slučajevima kada se metotreksatom, ciklosporinom i ciklofosfamidom nije postigao efekat. Njihova upotreba je naročito opravdana kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom, SLE-om i sistemskim vaskulitisom, pri čemu se lečenjem i dobrom kontrolom osnovne sistemske bolesti može postići i remisija udruženog skleritisa (22,23).

Zaključak

Nekrotizujući sklerokeratitis predstavlja jednu od najtežih formi skleritisa, koja se može javiti izolovano ili u sklopu sistemskog obolenja. Zbog toga je neophodan pravilan pristup ovim bolesnicima u smislu detaljnog oftalmološkog pregleda i kompletne pretrage sa ciljem utvrđivanja postojanja dodatnog sistemskog obolenja. Postojanje udruženog sistemskog obolenja ključno je za donošenje odluke o dugotrajnoj primeni imunosupresivnih i bioloških agenasa, kao i za predviđanje dugoročnog toka bolesti.

Literatura

1. Djordjevic-Jocic J, Zlatanovic G, Jovanovic P, Cekic S, Bozic M, Djindjic N. Clinical features of scleritis associated with systemic immune-mediated diseases *HealthMed* 2012; 6(5):1840-45
2. Smith J, Mackensen F, Rosenbaum J. Therapy Insight: Scleritis and its relationship to systemic autoimmune disease. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(4):219-26.
3. Jabs DA, Mudun A, Dunn JP, Marsh MJ. Episcleritis and scleritis: Clinical features and treatment results. *Am J Ophthalmol* 2000; 130(4):469-76.
4. Akpek EK, Thorne JE, Qazi FA, Do DV, Jabs DA. Evaluation of patients with scleritis for systemic disease. *Ophthalmology* 2004;111(3):501-6.
5. Sainz De La Maza M, Molina N, Gonzalez-Gonzalez LA, Doctor PP, Tauber J, Foster CS. Clinical characteristics of a large cohort of patients with scleritis and episcleritis. *Ophthalmology* 2012; 119(1):43-50.
6. Rachitskaya A, Mandelcorn ED, Albin TA. An update on the cause and treatment of scleritis. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21(6):463-7.
7. Wakefield D, Di Girolamo N, Thurau S, Wildner G, McCluskey P. Scleritis: Immunopathogenesis and molecular basis for therapy. *Prog Retin Eye Res* 2013;35:44-62.
8. *Ophthalmology*. 2013 Feb;120(2):379-86. doi: 10.1016/j.ophtha. 2012.08.005. Epub 2012 Nov 20. Visual outcome, treatment results, and prognostic factors in patients with scleritis. Wieringa WG, Wieringa JE, ten Dam-van Loon NH, Los LI.
9. Rao NA, Marak GE, Hidayat AA. Necrotizing scleritis. A clinico-pathologic study of 41 cases. *Ophthalmology* 1985;92(11):1542-1549.
10. Fong LP, Sainz De La Maza M, Rice BA, Kupferman AE, Foster CS. Immunopathology of scleritis. *Ophthalmology* 1991;98(4):472-9.
11. Di Girolamo N, Lloyd A, McCluskey P, Filipic M, Wakefield D. Increased expression of matrix metalloproteinases *in vivo* in scleritis tissue and *in vitro* in cultured human scleral fibroblasts. *Am J Pathol* 1997;150(2):653-66.
12. Sohn EH, Wang R, Read R, Roufas A, Teo L, Moorthy R, Albin T et al. Long-term, multicenter evaluation of subconjunctival injection of triamcinolone for non-necrotizing, noninfectious anterior scleritis. *Ophthalmology* 2011;118(10):1932-7.
13. Sen HN, Sangave AA, Goldstein DA, Suhler EB, Cunningham D, Vitale S, Nussenblatt RB. A standardized grading system for scleritis. *Ophthalmology* 2011;118(4):768-71.
14. Jabs DA et al. Episcleritis and scleritis: clinical features and treatment results. *Am J Ophthalmol* 2000;130:469-76.
15. Langford CA et al. Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. *Am J Med* 2003;114:463-9.
16. Kaplan-Messas A et al. Methotrexate as a first-line corticosteroid-sparing therapy in a cohort of uveitis and scleritis. *Ocul Immunol Inflamm* 2003;11:131-9.
17. Thorne JE et al. Mycophenolatemofetil therapy for inflammatory eye disease. *Ophthalmology* 2005; 112: 1472-7.
18. Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, Mankanjuola D, Andrews PA, Jayne D. Tumor necrosis factor

- alphanblockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology* 2004;111(2):352-6.
19. Taylor SR, Salama AD, Joshi L, Pusey CD, Lightman SL. Rituximab is effective in the treatment of refractory ophthalmic Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2009;60(5):1540-7.
 20. Cazabon S et al. The successful use of infliximab in resistant relapsing polycondritis and associated scleritis. *Eye* 2005;19: 222-4.
 21. El-Shabrawi Y and Hermann J. Anti-TNF alpha therapy in chronic necrotizing scleritis resistant to standard immunomodulatory therapy in a patient with Wegener's granulomatosis. *Eye* 2005; 19:1017-8.
 22. Smith JR et al. Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 2001;45:252-7.

THERAPEUTIC APPROACH TO NECROTIZING SCLEROKERATITIS

Gordana Zlatanović¹, Maja Živković¹, Marko Zlatanović¹, Tomislav Mladenović² and Aleksandra Miljković²

¹Ophthalmology Clinic, Clinical Center Niš

²Odeljenje za očne bolesti, Vojna bolnica Niš

Scleritis is an inflammation of the deeper sclera (the white of the eye) and it can vary from simple to very severe forms, with associated necrosis and decreased visual acuity. The disease is characterized by chronic inflammatory process localized in the sclera, but adjacent structures may also be involved, especially the cornea, uvea and retina. Scleritis associated with corneal inflammation is also known as sclerokeratitis. According to clinical features and presentation of the disease, anterior scleritis can be diffuse, nodular, necrotizing with inflammation and necrotizing without inflammation. Necrotizing anterior scleritis is the most severe form of anterior scleritis, characterized by frequent associations with ocular complications and loss of vision. Therapeutic approach in the treatment of patients with necrotizing sclerokeratitis has greatly changed in the past years. Systemic or local steroid treatment is still 'first line treatment'. Administration of local and systemic NSAIDs is effective only as adjuvant therapy, but it has been shown that, when applied alone, they have no effect on the regression of the disease. Adjuvant therapy, such as administration of methotrexate, mychophenolate, cyclosporine and cyclophospamide, is especially necessary when scleritis is associated with systemic diseases The greatest breakthrough in the management of severe forms of scleritis was introduction of biological agents, such as TNF-alpha inhibitors and anti-B-cell antibodies. *Acta Ophthalmologica* 2014;40(1):34-38.

Key words: scleritis, keratitis, sclerokeratitis, necrosis, visual acuity

Kontakt: Gordana Zlatanović
Klinika za očne bolesti,
Bulevar dr Zorana Đinđića br. 48
18000 Niš, Srbija