

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

ADALIMUMAB NELLE UVEITI NON INFETTIVE REFRATTARIE: CONTROLLO DELLA FLOGOSI INTRAOCULARE E CAMBIAMENTI NELL'ARCHITETTURA RETINICA E COROIDEALE

Relatore: Chiar.mo
Prof. Cesare Mariotti

Tesi di Laurea di:
Mattia Berrettoni

A.A. 2019/2020

INDICE

INTRODUZIONE 5

CAPITOLO I: LE UVEITI 7

1.2 Generalità e classificazioni. 8

1.3 Epidemiologia 12

1.4 Clinica delle uveiti 14

1.4.1 Clinica delle uveiti anteriori 14

1.4.2 Clinica delle uveiti intermedie 18

1.4.3 Clinica delle uveiti posteriori 19

1.5 Diagnosi di uveite 20

1.5.1 Valutazione dell'acutezza visiva 22

1.5.2 Biomicroscopia 22

1.5.3 Laser flare photometry 23

1.5.4 Tomografia a coerenza ottica nelle infiammazioni oculari 24

1.5.5 Campo visivo 26

1.5.6 Angiografia 26

1.5.7 Indagini di laboratorio 28

1.6 Complicanze associate alle uveiti 29

1.6.1 Edema maculare 30

1.6.2 Cataratta 31

1.6.3 Glaucoma 31

1.6.4 Membrane epiretiniche 32

CAPITOLO II: TERAPIA DELLE UVEITI 34

2.1 Corticosteroidi 35

2.2 Agenti alchilanti 40

2.3 Antimetaboliti 41

2.4 Ciclosporina 42

2.5 Anticorpi monoclonali 43

2.5.1 Il ruolo del TNF-α nell'infiammazione intraoculare 43

2.5.2 Adalimumab: caratteristiche generali 46

2.5.3 Adalimumab nella letteratura internazionale 50

CAPITOLO III: MATERIALI E METODI 54

3.1 Scopo dello studio 54

3.2 Materiale e metodi 55

CAPITOLO IV: RISULTATI 59

4.1 Obiettivo principale: controllo dell'infiammazione intraoculare 59

4.2 Obiettivi secondari 60

CAPITOLO V: DISCUSSIONE 67

RINGRAZIAMENTI 70

BIBLIOGRAFIA 71

INTRODUZIONE

Con il termine di uveite si fa riferimento ad un insieme eterogeneo di condizioni infiammatorie che coinvolgono l'uvea, la tonaca vascolare dell'occhio, e le strutture anatomiche circostanti quali la sclera, l'umor vitreo, la retina ed il nervo ottico. Nello specifico, le forme ad eziologia non infettiva rappresentano la quinta causa di deficit visivo e sono responsabili del 10% - 15% dei casi di cecità legale nei pazienti di età compresa tra i 20 e i 50 anni.

L'edema maculare rappresenta la principale causa di riduzione dell'acuità visiva nei pazienti affetti da uveite ed è maggiormente presente nelle forme che coinvolgono le strutture posteriori dell'occhio. La sua insorgenza è associata al perdurare dello stato infiammatorio che induce un'alterazione della barriera emato-retinica con conseguente stravaso dai capillari peri foveali; diverse sono le molecole pro-infiammatorie coinvolte nel meccanismo fisiopatologico quale il fattore di crescita vascolare (VEGF), citochine pro-infiammatorie (TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, TGF-beta, angiotensina II) e metalloproteasi della matrice extracellulare.

La diagnosi di uveite viene effettuata sulla base di un'accurata valutazione oculare, esami ematochimici e tecniche di *imaging*. La tomografia a coerenza ottica (OCT) è divenuta il *gold standard* nella diagnosi di edema maculare grazie alla sua sensibilità, riproducibilità e non invasività. È in grado di quantificare lo spessore maculare e coroideale nonché di mostrare l'accumulo di liquido, lo stato dei fotorecettori retinici e l'eventuale presenza di membrane epiretiniche e trazioni vitreo-maculari. L'angiografia alla fluoresceina sodica (FA), attraverso lo studio della diffusione del colorante nell'area maculare, permette di rilevare zone di ischemia nonché eventuali vasculiti. L'utilizzo del verde di indocianina (ICGA) è utilizzato nello studio della flogosi che coinvolge i vasi e dello stroma coroideale.

Il trattamento delle uveiti non infettive si pone come principale obiettivo il controllo del quadro infiammatorio, evitando così complicanze ad esso associate. I corticosteroidi vengono da sempre utilizzati come farmaci di prima linea e possono essere somministrati in numerose modalità quali topica, locale o sistemica. Tuttavia, a causa dell'incidenza non trascurabile di effetti collaterali associati alla terapia steroidea, hanno trovato un largo

impiego nella pratica clinica gli immunomodulatori, quali gli inibitori delle cellule T (ciclosporina, tacrolimus), gli antimetaboliti (azatioprina e metotrexate) e gli agenti alchilanti (ciclofosfamide). Gli immunomodulatori hanno dimostrato la loro efficacia nella soppressione del *pathway* infiammatorio nonché la loro utilità nel ridurre le dosi di corticosteroidi.

Nei casi di uveite non responsiva alla terapia convenzionale vengono oggi utilizzati nuovi approcci terapeutici: gli anticorpi monoclonali ne rappresentano un esempio.

Adalimumab è un anticorpo monoclonale totalmente umano, appartenente alla classe delle IgG1 e diretto contro il Tumor Necrosis Factor – α (TNF-α). Tale farmaco ha recentemente ricevuto l'approvazione per il trattamento delle uveiti intermedie, posteriori o panuveiti ad eziologia non infettiva.

In questo studio viene descritta l'esperienza della Clinica Oculistica degli Ospedali Riuniti di Ancona nell'impiego dell'Adalimumab in 18 occhi di 18 pazienti affetti da uveite non infettiva refrattaria.

Lo scopo è quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di tale farmaco. Nello specifico, l'obiettivo principale è rappresentato dal controllo dell'infiammazione intraoculare; tra gli obiettivi secondari vengono inclusi lo studio dello spessore e dell'architettura maculare e coroideale, eventuali variazioni dell'acuità visiva, l'insorgenza di effetti collaterali ed i cambiamenti negli schemi terapeutici in seguito alla somministrazione dell'agente biologico.

CAPITOLO I

LE UVEITI

1.1 Anatomia e funzioni dell'uvea.

L'uvea, o tonaca vascolare dell'occhio, è interposta tra la sclera esternamente e la retina all'interno. Si tratta di una struttura riccamente vascolarizzata, pigmentata e caratterizzata dalla presenza di tessuto muscolare. È costituita dall'iride, dal corpo ciliare e dalla coroide, strutture che presentano anatomia, embriologia e funzione differenti. In virtù della sua elevata estensione, viene comunemente distinta un'uvea anteriore che comprende l'iride e la *pars plicata* del corpo ciliare, l'uvea intermedia che si estende dalla *pars plana* del corpo ciliare fino all'emergenza delle vene vorticose e l'uvea posteriore rappresentata dalla coroide.

L'iride è il segmento anteriore dell'uvea. È un disco circolare situato anteriormente al cristallino, venendo a contatto con questo attraverso la sua porzione centrale. La camera anteriore dell'occhio e l'umor acqueo che essa contiene la separano dalla cornea. L'iride consta di tre strati disposti in senso antero-posteriore: gli strati endoteliale, stromale ed epiteliale. L'endotelio riveste la faccia anteriore dell'iride e presenta delle piccole depressioni o cripte. Lo stroma rappresenta la porzione più voluminosa dell'iride, riccamente vascolarizzato ed innervato e, nel suo spessore, presenta una struttura muscolare anulare: il muscolo sfintere della pupilla. Nel suo strato esterno l'epitelio irideo contiene elementi mioepiteliali che nell'insieme costituiscono il muscolo dilatatore della pupilla. Alla luce di quanto detto, la funzione principale dell'iride è quella di regolare la quantità di radiazioni luminose che penetrano attraverso il suo foro. Il muscolo sfintere della pupilla, ad innervazione parasimpatica, restringe il diametro pupillare dando luogo alla miosi; al contrario il muscolo dilatatore della pupilla, ad innervazione ortosimpatica, determina midriasi della pupilla.

Nell'occhio normale i capillari dell'iride presentano un endotelio vascolare continuo e non fenestrato così da impedire la filtrazione di proteine e soluti dall'endotelio vascolare allo stroma irideo. I processi infiammatori alterano l'integrità di tale barriera favorendo il passaggio di proteine nell'umor acqueo, fenomeno meglio conosciuto come *flare* e

riscontrabile durante lo studio della camera anteriore per mezzo di una lampada a fessura.[1]

Il corpo ciliare si estende dall'iride alla coroide, dalla quale è separata da un solco anulare definito ora serrata. Ha una forma circolare a sezione triangolare e si distinguono una parte anteriore, anche detta *pars plicata*, un segmento posteriore o *pars plana* e il muscolo ciliare. Presenta numerosi rilievi, i processi ciliari, ciascuno separato da quello successivo per mezzo di un solco detto *vallecula*. Dalle vallecule si dipartono fibre che raggiungono il cristallino e che nell'insieme costituiscono la *zonula ciliare di Zinn*. Il rilassamento di tali fibre successivo alla contrazione del muscolo ciliare causa un adattamento del cristallino, necessario per la visione distinta degli oggetti vicini. Questo processo è detto accomodamento.

La coroide è una lamina che riveste i due terzi posteriori dell'occhio, dall'ingresso del nervo ottico all'ora serrata della retina. Presenta un caratteristico color ruggine a causa dell'importante vascolarizzazione, per mezzo della quale da nutrimento agli strati esterni e all'epitelio retinico. Essa è costituita da tre strati tra loro in continuità: la lamina sovracoroidea che la unisce alla sclera, la lamina vascolare in cui sono presenti vasi propri della coroide e la lamina coriocapillare che è costituita da una fitta rete vascolare dedicata all'irrorazione degli strati retinici più superficiali.

1.2 Generalità e classificazioni.

Le uveiti rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie infiammatorie intraoculari che coinvolgono l'uvea e le strutture adiacenti, quali la cornea, l'umor vitreo, la retina ed il nervo ottico. Nei paesi occidentali le uveiti sono considerate una delle principali cause di cecità prevenibile e associate ad un'importante riduzione dell'acuità visiva con un impatto negativo nella qualità di vita quotidiana. [2] [3]

Il gran numero di strutture anatomiche potenzialmente interessate dal processo infiammatorio si traduce in forme cliniche di malattia spesso differenti tra loro, nonché di difficile diagnosi. La varietà di espressione e la necessità di un linguaggio chiaro ed univoco utilizzabile dagli specialisti hanno stimolato negli anni l'elaborazione di numerose classificazioni, grazie anche alle recenti innovazioni in ambito diagnostico e strumentale.

Tra i numerosi lavori presenti in letteratura, degni di nota sono i criteri SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group)[4] del 2005 e le classificazioni IUSG (International Uveitis Study Group).[5] Tali criteri suddividono le uveiti in relazione a diversi parametri: quello anatomico, l'insorgenza, la durata e il decorso della malattia. Sulla base delle strutture anatomiche coinvolte parliamo di uveite anteriore quando il processo infiammatorio interessa la camera anteriore; fanno parte di tale categoria le iriditi, le iridocicliti e ciclite anteriore. Nell'uveite intermedia si assiste ad un coinvolgimento infiammatorio del vitreo e, più nello specifico, si parla di *pars planite*, ciclite posteriore e ialite. Vengono invece inclusi nelle uveiti posteriori quei processi infiammatori che caratterizzano la retina o la coroide; rientrano in questa classificazione un gruppo eterogeneo di condizioni patologiche quali le coroiditi focali o diffuse, la corioretinite, la retinocoroidite, le retiniti e le vasculiti retiniche. (Tabella 1.1)

Tabella 1.1 Classificazione anatomica delle uveiti secondo i criteri SUN

Uveite	Localizzazione dell'infiammazione	Condizioni incluse
Uveite anteriore	Camera anteriore con coinvolgimento dell'iride e della porzione anteriore del corpo ciliare	Iridite Iridociclite Ciclite anteriore
Uveite intermedia	Vitreo	Pars planite Ciclite Posteriore Ialinite
Uveite posteriore	Retina o coroide	Coroiditi Corioretiniti Retinocoroiditi Retiniti Neuroretiniti Vasculiti retiniche
Panuveite	Camera anteriore, vitreo, retina e/o coroide.	

La classificazione SUN, se da una parte ha validato la precedente schematizzazione IUSG ricalcandone l'impostazione, dall'altra ne ha evidenziato alcune ambiguità. Le uveiti intermedie vengono infatti riservate a quei casi di uveite in cui il vitreo rappresenta il principale sito di infiammazione. La presenza di edema maculare non apporta modifiche alla classificazione ma ne rappresenta una complicanza. La *pars planite* viene in questo caso considerata una sottocategoria delle uveiti intermedie in cui è possibile riscontrare la presenza di segni obiettivi quali *snowbanks*, ossia ispessimenti biancastri della pars

plana da infiltrazione cellulare. Affinchè si possa parlare di *pars planite* non devono essere riscontrate né infezioni né malattie sistemiche ad essa associate.

Si definisce invece panuveite l'infiammazione concomitante della camera anteriore, del vitreo, della retina o della coroide, con possibile presenza di vasculite. I critersi SUN, infatti, stabiliscono che il solo coinvolgimento della camera anteriore e dell'umor vitreo dovrebbe essere considerao alla stregua di un'uveite anteriore o intermedia.

Tale classificazione precisa inoltre che le vasculopatie occlusive retiniche (quali quella da Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi) non rientarno nella patologia uveitica se non vi sono evidenti segni di infiammazione intraoculare.

Le uveiti possono essere classificate sulla base di ulteriori parametri. In relazione alla loro insorgenza parliamo di uveiti ad esordio improvviso o insidioso.

Si definiscono invece limitate quelle uveiti la cui durata non è superiore a 3 mesi, persistenti se il processo infiammatorio si protrae oltre.

Il decorso del quadro infiammatorio ci permette di distinguere le uveiti acute, caratterizzate da esordio improvviso e durata limitata ad un breve periodo, da quelle ricorrenti o croniche; vengono dette ricorrenti quando si individuano episodi ripetuti intervallati da periodi liberi da malattia di durata superiore ai 3 mesi. Sono invece croniche quelle uveiti in cui gli intervalli liberi hanno una durata inferiore. Le principali caratteristiche fino ad ora citate sono riassunte nella tabella sottostante. (Tabella 1.2)

Tabella 1.2 Classificazione clinica delle uveiti secondo i criteri SUN

Categoria	**Descrizione**	**Caratteristiche**
Presentazione	Improvvisa	
	Insidiosa	
Durata	Limitata	< 3mesi
	Persistente	> 3 mesi
Decorso	Acuta	Esordio acuto e durata limitata
	Ricorrente	Ripetuti episodi seperati da periodi di inattività senza terapia > 3 mesi
	Cronica	Uveite persistente con recidiva entro 3 mesi dalla sospensione della terapia

Una delle più antiche classificazioni delle uveiti è la classificazione di Woods, anche conosciuta come classificazione patologica o clinico-patologica. Si individuano in tal modo delle forme granulomatose e forme non granulomatose sulla base delle principali caratteristiche cliniche ed istopatologiche. Va tuttavia ricordato che spesso nella pratica clinica l'attuazione di tale suddivisone risulta assai difficile; infatti negli stadi iniziali del processo infiammatorio alcune delle caratteristiche cliniche possono non essere facilmente individuabili mentre negli stadi avanzati i vari quadri risultano alle volte sovrapponibili.

Le uveiti granulomatose colpiscono prevalentemente il segmento posteriore dell'occhio, si caratterizzano per l'esordio insidioso nonché per l'andamento cronico. All'ispezione delle strutture coinvolte si possono riscontrare *precipitati cheratici a grasso di montone* composti principalmente da macrofagi, noduli pupillari di Koeppe e noduli iridei di Busacca, *snowballs* vitreali costituiti da agglomerati macrofagici e linfocitari nel vitreo e granulomi coroidei: segni clinici predominanti in malattie infiammatorie granulomatose ad origine infettiva (ad esempio toxoplasmosi, tubercolosi, sifilide, leptospirosi, brucellosi, aspergillosi) e non infettiva quale la sarcoidosi o l'oftalmia simpatica.

Citando i vari approcci classificativi della patologia uveitica deve essere ricordata la suddivisione eziologica elaborata dal gruppo di lavoro IUSG. Tale schematizzazione si basa sulla causa di malattia e distingue le uveiti in: traumatiche, infettive, non infettive e *masquerade sindrome*.

Quest'ultime fanno riferimento ad un gruppo di disordini che mimano le forme croniche idiopatiche, si associano ad un quadro clinico di infiammazione intraoculare ed hanno una causa primitiva non immunomediata.[6] Di fatto le masquerade sindrome possono avere natura neoplastica – tra le lesioni oncologiche più frequenti si annoverano il linfoma intraoculare, il melanoma uveale, i tumori metastatici da altri distretti, condizioni leucemiche ed il retinoblastoma nel bambino – o natura non neoplastica ed essere quindi associate ad emorragie vitreali di vecchia data, ischemia del segmento anteriore, distacco di retina periferico, retinite pigmentosa ed amiloidosi.

Le uveiti infettive possono riconoscere differenti cause: batteriche, virali, fungine, parassitarie o da altre cause.

Le uveiti non infettive rappresentano invece un vasto capitolo della patologia infiammatoria intraoculare associata ad autoimmunità, ossia ad alterazioni del sistema

immunitario che diviene quindi responsabile della flogosi stessa. [7] Le manifestazioni di malattia possono essere limitate al distretto oculare – parleremo quindi uveiti ad esclusiva manifestazione oculare – o estendersi a più distretti ed apparate, sinonimo di coinvolgimento sistemico di malattia (Tabella 1.3).

Tabella 1.3 Le uveiti non infettive

Coinvolgimento oculare	Coinvolgimento sistemico
Uveite idiopatica	Spondiloartropatia sieronegativa
Coroidopatia di tipo "Birdshot"	Positività HLA-B27
Ciclite eterocromica di Fuch's	Malattia di Behçet
Coroidite multifocale	Artrite cronica giovanile
Multiple evanescent white dot syndrome	Sclerosi multipla
Oftalmia simpatica	Connettivite
	Vasculite sistemica
	Sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada

1.3 Epidemiologia

Le uveiti colpiscono individui di qualsiasi genere, età e provenienza. La distribuzione della malattia nella popolazione generale è influenzata da diversi fattori quali la razza, la latitudine e la predisposizione genetica sulla quale agiscono numerosi stimoli ambientali. Va sottolineato come, essendo non di rado le uveiti espressione di una malattia sistemica, la loro prevalenza è strettamente correlata a quella della malattia stessa. Nonostante ciò i dati epidemiologici attualmente a disposizione possono risultare incompleti e discordanti. I maggiori limiti degli studi epidemiologici sono la presenza di bias di selezione, relativi all'eterogeneità dei criteri diagnostici e di work-up e alla mancanza di uniformità nella classificazione delle forme di uveite. Inoltre, vengono spesso pubblicati dati provenienti da centri di riferimento terziari a cui fanno accesso casi più complicati che potrebbero mal rappresentare la popolazione generale.

Negli Stati Uniti l'incidenza stimata delle uveiti è di 15 casi per 100 mila abitanti l'anno (o 38 mila nuovi casi l'anno) e la prevalenza è di 38 casi ogni 100 mila abitanti. [8] Nel dettaglio, le forme non infettive colpiscono più di 298 mila adulti e oltre 21 mila bambini. [9] [10] Esse costituiscono la quinta causa di deficit visivo e sono responsabili del 10% - 15% delle forme di cecità legale nei soggetti di età compresa tra i 20 ed i 50 anni nei paesi

industrializzati nonché il 25% nei paesi in via di sviluppo. [11] Un ulteriore studio americano retrospettivo [12] attesta che le uveiti non infettive anteriori rappresentano l'81% dei casi, le forme intermedie lo 0,9% dei casi mentre le uveiti posteriori e le panuveiti rappresentano rispettivamente l'8,6% ed il 9,6%.

Il confronto dei dati provenienti da diversi centri terziari di riferimento nel mondo conferma la maggior prevalenza delle uveiti anteriori; da tali dati emerge inoltre che le forme croniche abbiano una maggior frequenza delle forme acute e ricorrenti. Inoltre le uveiti non granulomatose sono maggiormente rappresentate rispetto a quelle granulomatose, soprattutto nelle forme che colpsicono la camera anteriore dell'occhio.[13]

La letteratura italiana è carente di studi epidemiologici, sebbene quest'ultimi confermino il trend riportato nelle casistiche internazionali.

Lo studio di Cimino et al [14] relativo a 990 pazienti con uveiti afferenti all'unità di Immunologia Oculare di Reggio Emilia tra il 2013 ed il 2015, conferma la predominanza delle forme anteriori (53,5%) sulle altre. panuveiti (22,8%), posteriori (16,2%) ed intermedie (7,5%). Inoltre, nel 77% dei casi è stato possibile giungere ad una diagnosi eziologica: il 46,6% dei pazienti arruolati presentavano delle forme non infettive - in 259 pazienti l'uveite erea associata ad una patologia autoimmune sistemica - nel 30% dei casi invece l'eziologia era di natura infettiva. Tra le uveiti anteriori la diagnosi più frequente è quella di uveite erpetica (15,6%) seguita dall'uveite HLA-B26 positiva e dall'uveite di Fuchs (9.7%), patologia a basso grado di infiammazione, unilaterale e spesso recidivante. La maggiorparte delle uveiti intermedie è di natura idiopatica (85%) e nella popolazione di Reggio Emilia la sclerosi multipla è tra le cause specifiche più frequenti.

L'uveite posteriore riconosce principalemnte cause di natura infettiva quale l'infezione da Toxoplasma e, meno frequentemente presenta un'associazione diretta ad infezioni da parte di HIV o CMV. Anche la retinocoroidite di Birdshot rappresenta una causa di uveite posteriore soprattutto nei paesi occidentali. Tale patologa ha una forte associazione con l'antigene HLA-A29.

In ambito italiano le panuveiti sono dovute in particolare alla malattia di Behçet, alla sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) e alla sarcoidosi. Negli ultimi anni la presunta tubercolosi oculare si è affermata tra le panuveiti poiché è aumentata l'incidenza di forme extra polmonari di tale malattia.

1.4 Clinica delle uveiti

Le manifestazioni cliniche delle uveiti sono diverse ed eterogenee, in virtù del gran numero di strutture oculari potenzialmente coinvolte nel processo infiammatorio. Tali manifestazioni possono essere, seppur rilevanti, limitate nel tempo come nei processi acuti o cronicizzare, soprattutto se non adeguatamente trattate.

1.4.1 Clinica delle uveiti anteriori

I sintomi associati alle uveiti anteriori sono estremamente variabili passando dall'assenza di manifestazioni nelle forme croniche come quelle associate all'artrite idiopatica giovanile a sintomi severi ed invalidanti quali quelli riscontrabili nelle uveiti HLA-B27+. Nelle forme acute i sintomi più frequenti sono rappresentati da: fotofobia, occhio rosso, lacrimazione, dolore e, seppur meno frequentemente, riduzione del visus.

Il dolore nelle uveiti può essere di diversa entità ed è spesso riferito come un dolore sordo o pulsante a localizzazione bulbare. Poiché il corpo ciliare è innervato dal nervo trigemino, spesso il dolore si irradia alla regione cutanea servita da tali fibre ed è dovuto ad irritazione delle terminazioni nervose ad opera dei prodotti del processo infiammatorio. Nelle iridocicliti invece la sintomatologia algica è associata a spasmo dello stesso corpo ciliare.

La fotofobia – o intolleranza alla luce – è spesso accompagnata da lacrimazione e blefarospasmo; può essere causata da spasmo del muscolo ciliare ma anche dall'alterazione della funzionalità dei muscoli pupillari.

Numerosi sono i segni obiettivabili nelle uveiti anteriori. Di frequente riscontro è l'iniezione congiuntivale che può essere diffusa o localizzata al *limbus* (si parla quindi di iniezione pericheratica) o mista (iniezione diffusa e pericorneale).

Alla lampada a fessura è possibile visualizzare i *precipitati cheratici* (KPs) ossia piccoli aggregati di cellule infiammatorie che si accumulano sulla superficie endoteliale della cornea. La presenza di tali precipitati costituisce un marker nonché una precisa stima dell'entità del processo infiammatorio. I KPs si depositano solitamente nell'emi cornea inferiore con in una conformazione a triangolo con base rivolta verso il basso sebbene in alcune malattie quale l'iridociclite di Fuchs possono essere riscontrati nella regione corneale superiore. Tali precipitati variano in dimensioni: quelli più piccoli sono stati convenzionalmente definiti "non granulomatosi", sono piccoli, circolari, bianchi, diffusi

sulla superificie endoteliale con una disposizione a polvere e si riscontrano di frequente nelle uveiti HLA-B27+. I KPs con dimensioni maggiori vengono detti “granulomatosi” o “a grasso di montone” e presentano un colorito bianco giallastro. La localizzazione e la morfologia di questi ultimi sono spesso rilevanti nel porre una specifica diagnosi tra le forme granulomatose. Considerata la mancanza di criteri diagnostici standardizzati, risulta spesso difficile caratterizzare gli stessi KPs. Inoltre, i precipitati granulomatosi e non granulomatosi possono coesistere contemporaneamente e rappresentare gli uni l’evoluzione degli altri. In generale, gli aggregati granulomatosi più grandi sono composti principalmente da macrofagi e si associano ad un processo infiammatorio cronico, quelli non granulomatosi insorgono nelle uveiti acute e contengono neutrofili e linfociti. Non a caso i neutrofili rappresentano la prima filiera cellulare coinvolta nel processo infiammatorio mentre cellule epitelioidi e linfociti sopraggiungono nelle fasi tardive caratterizzando quindi l’infiammazione cronica.

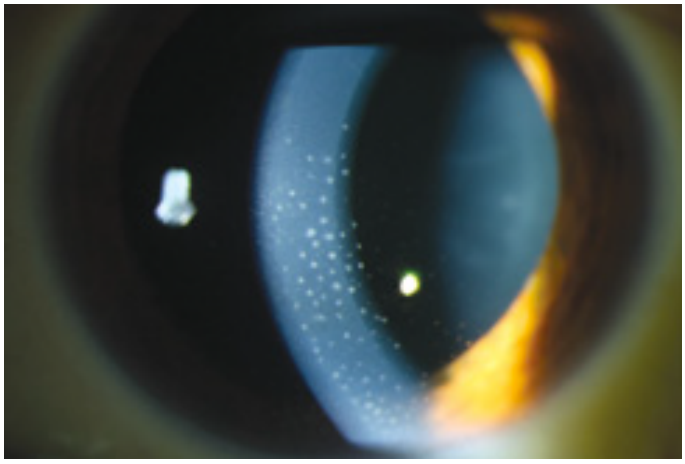


Figura 1.1 Biomicroscopia con lampada a fessura. A sinistra noduli di Busacca in uveite granulomatosa. A destra precipitati cheratici granulomatosi.

In condizioni fisiologiche nell’umor acqueo non vi è traccia di cellule o essudati proteici; al contrario durante il processo infiammatorio si assiste ad alterazione della barriera emato-oculare. Nelle uveiti anteriori, l’aumentata permeabilità dell’epitelio del corpo ciliare e dell’endotelio dei vasi iridei è responsabile dell’accumulo di cellule infiammatorie e precipitati proteici (flare) in camera anteriore. L’entità di tali alterazioni strutturali può esser valutata mediante un sistema standardizzato che permette la quantificazione degli elementi cellulari e della componente proteica nell’umor acqueo.

Sebbene siano presenti numerose scale quantitative, la *grading scale* presente nei criteri SUN risulta essere quella di più largo impiego nella pratica clinica (Tabella 1.4). Utilizzando un fascio di luce 1 x 1 mm è possibile visualizzare direttamente la frazione cellulare presente in camera anteriore, costituita principalmente da linfociti e granulociti neutrofili.

Tabella 1.4 Cellularità in camera anteriore. Criteri SUN

grado	cellule per campo
0	< 1
0.5+	1 – 5
1+	6 – 15
2+	16 – 25
3+	26 – 50
4+	> 50

Utilizzando questo sistema è possibile valutare nel tempo l'andamento della malattia uveitica e modulare le strategie terapeutiche cosi da spegnere la flogosi oculare. Nelle uveiti croniche l'alterazione della barriera emato-oculare risulta essere permanente e, non di rado, esita in un flare cronico che difficilmente risponde alla terapia corticosteroidea. Quando la concentrazione proteica nell'umor acqueo aumenta, le proteine tendono ad aggregare formando coaguli di fibrina che, frammisti ai leucociti, formano il cosiddetto *hypopion.*

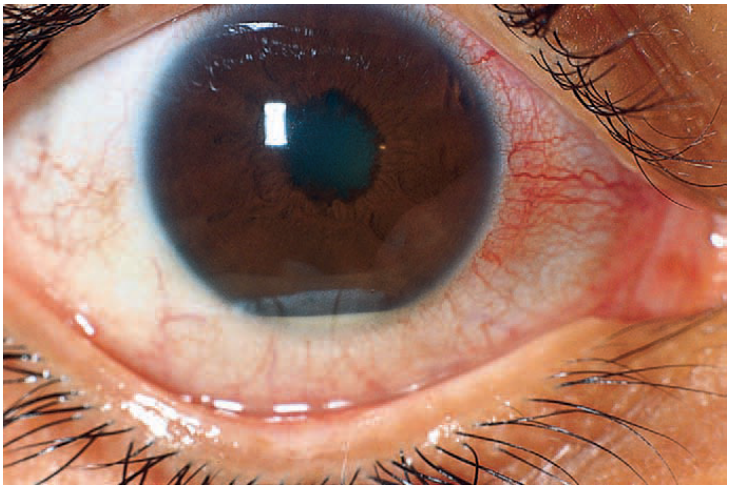


Figura 1.2 Hypopion in paziente affetto da Malattia di Behçet

L'intensità del flare viene misurata in modo oggettivo utilizzando la Laser Flare Photometry (FLP). Tale tecnica rende il flare l'unico parametro quantitativo per misurare la flogosi intraoculare attraverso il quale si possono evidenziare flare di intensità subclinica nonché lievi modificazioni predittive di recidive cliniche

I principali segni associati a danno dell'iride sono rappresentati da sinechie posteriori, atrofia iridea, noduli iridei, alterazioni dei vasi iridei ed eterocromia.

Le sinechie posteriori, dovute all'apposizione dell'iride sulla faccia anteriore del cristallino per il perpetuarsi del processo infiammatorio, rappresentano una delle principali manifestazioni delle uveiti croniche anteriori. Tali alterazioni, qualora pronunciate, possono esitare in una condizione meglio definita come *seclusio pupillare* associata ad un aumentato rischio di iride a bombè e dunque di glaucoma ad angolo chiuso. L'atrofia iridea, generalmente associata alle forme infettive, è l'esito di vasculiti occlusive nonché di ischemie del segmento anteriore.

Un altro reperto di frequente riscontro nelle uveiti anteriore sono i cosiddetti noduli iridei ossia accumuli di cellule infiammatorie nell'iride o nella sua superficie. I noduli di Keoppe si sviluppano principalmente sul margine pupillare, hanno un aspetto lanuginoso e dimensioni varabili da piccolissime escrescenze a veri e propri nudoli. Al contrario i noduli di Busacca sono localizzati all'interno dello stroma irideo.

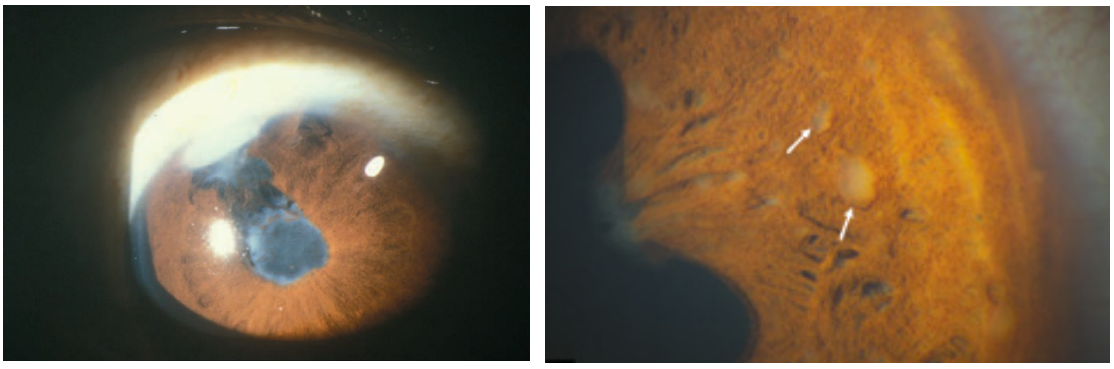


Figura 1.3 A sinistra sinechie posteriori. A destra noduli iridei di Busacca

I cambiamenti della pressione intraoculare in seguito ad uveite possono essere di natura ipotensiva od ipertensiva. L'ipotono oculare è dovuto ad alterazione funzionale dell'epitelio del corpo ciliare, responsabile della produzione dell'umor acqueo. Tuttavia, non così infrequente è l'insorgenza di glaucoma associato ad infiammazione della rete

trabeculare (trabeculiti), occlusione del drenaggio venoso e terapia cronica con corticosteroidi.

1.4.2 Clinica delle uveiti intermedie

Nelle uveiti intermedie raramente il paziente lamenta fotofobia e l'occhio non è quasi mai rosso o dolente. Il sintomo principale è rappresentato dalla visione dei *floaters*, associati ad opacità o cellularità vitreale. L'acuità visiva risulta generalmente conservata sebbene alcuni sperimentino un calo della vista centrale dovuto all'edema maculare cistoide che si verifica nel 25-60% dei casi.

I segni anteriori, qualora presenti, sono di lieve entità e rappresentano l'infiammazione spill-over preveniente dal segmento posteriore. Generalmente si riscontrano poche cellule nell'umor acqueo ed il flare in camera anteriore è basso per definizione; qualora tali livelli risultino più alti sarebbe più opportuno utilizzare il termine panuveite.

Nelle uveiti granulomatose, quale la sarcoidosi, è possibile riscontrare la presenza di sinechie posteriori.

Il segno peculiare dell'uveite intermedia è rappresentato dalla vitreite caratterizzata dalla presenza, come nella camera anteriore, di proteine ed elementi cellulari che raramente originano dal vitreo stesso ma migrano da strutture circostanti quali la coroide, la retina ed il corpo ciliare. L'estensione del vitreo e la possibile localizzazione periferica di tali fenomeni rendono difficile la stima quantitativa del processo flogistico, ponendo quindi maggior rilevanza sulla strumentazione utilizzata nonché sull'abilità dell'esaminatore. Le cellule infiammatorie vitreali, fenomeno noto anche come *Tyndall cellulare*, vengono quantificate sulla base di diverse scale presenti in letteratura; quella di più comune utilizzo nella pratica clinica è il grading riportato nei "SUN criteria". (Tabella 1.5)

Tabella 1.5 Cellularità vitreale. Criteri SUN

cellule per campo	grado
0	0
1-10	tracce di cellule
10-20	+
20-30	++
30-100	+++
>100	++++

La flogosi vitreale si associa anche a *Tyndall proteico*, ossia una densa opacità vitreale che permette di visualizzare la macula e la papilla ottica, ma non dei dettagli retinici; anche tale manifestazione è associata ad una quantificazione che, a differenza della precedente, è qualitativa. [15] (Tabella 1.6)

Tabella 1.6 Tyndal proteico. Criteri SUN

Annebbiamento	Grading
Buona percezione dello strato di fibre nervose (NFL)	0
Nervo ottico e vasi definiti ma NFL annebbiato	+
Vasi e nervo ottico annebbiati	++
Si distingue solo il nervo ottico	+++
Non si distingue il nervo ottico	++++

Altro segno frequente è il rimaneggiamento dell'architettura vitreale che si manifesta attraverso la presenza di bande fibrose con cellule infiammatorie sulle fibre di collagene a formare dei veri e propri cilindri.

Ulteriori segni clinici da ricercare che possono accompagnare la vitreite sono la vasculite periferica, gli *snawbanks* che consistono in ispessimenti biancastri della pars plana dovuti a infiltrazione cellulare, gli *snowballs* ossia condensati vitreali localizzati alla periferia del vitreo preferenzialmente sul lato posteriore, l'edema maculare diffuso o cistoide (28 – 64% dei casi) che è di solito associato alla *pars planite* idiopatica ma presente anche nelle forme di sarcoidosi, la papillite (10 – 50% dei casi) , le rotture retiniche nonché il distacco di retina (5% dei casi).

1.4.3 Clinica delle uveiti posteriori

La barriera emato-retinica è costituita da *tight junctions* tra le cellule dell'epitelio pigmentato retinico e l'endotelio vascolare. L'aumentata permeabilità conseguente al processo flogistico è responsabile dell'accumulo cellulare e delle alterazioni retiniche, ai quali si può associare il coinvolgimento della coroide. Nelle retiniti il *fundus* presenta un aspetto bianco giallastro a margini mal definiti, spesso in un quadro di emorragie ed essudati cotonosi. In determinate retiniti si possono inoltre osservare infiltrati infiammatori ad aspetto simil essudatizio sebbene essi abbiano una maggior profondità. Inoltre, gli essudati infiammatori attivi presentano bordi irregolari, cellule vitreali sovrastanti ed edema retinico.

Le vasculiti retiniche, altra manifestazione delle uveiti intermedie e posteriori, possono coinvolgere sia i vasi arteriosi (come nella Granulomatosi di Wegener) sia quelli venosi (come nel caso della sarcoidosi). Vengono definite primitive quando c'è diretto coinvolgimento del vaso come in patologie autoimmuni in cui si ha la formazione di immunocomplessi responsabili del danno vascolare; sono invece dette secondarie quando si ha fuoriuscita di cellule infiammatorie dalla parete vasale con conseguente peri flebite.
L'infiammazione coroideale, frequente soprattutto nelle uveiti posteriori, può essere focale o multifocale; difficilmente è associata a vitreite grazie all'azione protettiva dell'epitelio pigmentato retinico che previene la migrazione delle cellule infiammatorie.
La coroide infiammata può risultare ispessita e interessata dalla presenza di granulomi ed infiltrati flogistici che appaiono isolati, profondi e di colore giallo-grigiastro.
Sebbene l'aspetto delle lesioni infiammatorie retiniche e coroideali possono variare ampiamente, alcune di queste presentano peculiarità che permettono un'agevole diagnosi differenziale. I noduli di Fuchs sono solitamente di piccole dimensioni, profondi, giallo-biancastri ed associati ad iper-pigmentazione; sono di frequente riscontro nei pazienti affetti da sarcoidosi o oftalmia simpatica.
Frequente è anche la comparsa di neo-vascolarizzazioni coroideali, spesso associate a condizioni di flogosi cronica, che irrompono nella membrana di Bruch.
Il nervo ottico rappresenta una causa spesso trascurata di deficit visivo nei pazienti affetti da uveite. L'infiammazione del disco ottico, che appare pallido e atrofico, è maggiormente associata alle uveiti posteriori, sebbene essa possa coesistere in qualsiasi tipo di flogosi intraoculare di adeguata intensità e durata. Nello specifico, condizioni di frequente riscontro sono l'iperemia del disco ottico, papilliti o papilledema.

1.5 Diagnosi di uveite

Le diagnosi di uveite sono sensibilmente aumentate nel corso degli anni, in parte grazie alle maggiori conoscenze nonché alle più chiare classificazioni a disposizione del medico, ma soprattutto grazie al notevole miglioramento delle tecniche diagnostiche. Di fatto, un approccio sistematico fondato su un'accurata anamnesi e uno scrupoloso esame clinico, supportati da test laboratoristici e strumentali, permettono di porre una specifica diagnosi eziologica in più del 70% delle uveiti.

Una scrupolosa e approfondita anamnesi rappresenta il primo passo nella diagnosi di uveite. Si stima che più del 90% delle diagnosi di uveite possono essere ricavate esclusivamente da una corretta anamnesi; essa infatti non è importante solo per ottenere una serie di dati anamnestici ma permette al clinico di ipotizzare una presunta diagnosi che verrà poi confermata per mezzo di ulteriori indagini strumentali. Vanno innanzitutto approfondito il motivo che spinge il paziente all'attenzione del medico; fotofobia, dolore e lacrimazione rappresentano i principali sintomi associati a infiammazioni del segmento anteriore. Al contrario, la perfezione di *floaters* o la riduzione dell'acuità visiva rappresentano i sintomi di più frequente riscontro nelle alterazioni flogistiche del vitreo, della retina o della coroide. Il paziente descrive i *floaters* quali piccoli *spots* che si muovono in maniera solidale al movimento oculare; altri lamentano esclusivamente una visione ridotta in assenza di *floaters*, nascosti dall'importante diminuzione dell'acuità visiva.

Qualunque siano i sintomi descritti dal paziente, è fondamentale indagarne più a fondo le modalità di presentazione, la durata dei sintomi nonché una loro riacutizzazione, così da classificare la patologia uveitica in accordo alle schematizzazioni precedentemente citate.

Durante la raccolta anamnestica è importante non trascurare dati che potrebbero sembrare di poca rilevanza, quali età, sesso, razza, occupazione professionale, abitudini e stile di vita, importanti ausili per una corretta diagnosi eziologica nonché per un'eventuale diagnosi differenziale.

Dal momento che le forme non infettive sono spesso associate a patologie sistemiche autoimmuni, va indagata l'anamnesi patologica remota del paziente alla ricerca di specifiche condizioni potenzialmente responsabili di uveite. Considerato che non di rado le uveiti rappresentano la manifestazione d'esordio di una patologia autoimmune, sarebbe auspicabile un'ispezione, già durante il colloquio, dell'appartato tegumentario ed articolare alla ricerca di possibili indizi che confermino la patologia sistemica.

Sebbene le uveiti ricorrano raramente in uno stesso nucleo familiare, alcune forme quali le iriditi associate a spondilite anchilosante e la retinocoroidopatia tipo Birdshot possono essere HLA correlate. La presenza di malattie autoimmuni tra i famigliari del soggetto potrebbe quindi guidare il medico nella diagnosi di uveite.

1.5.1 Valutazione dell'acutezza visiva

Diversi sono i fattori che causano una riduzione dell'acutezza visiva in pazienti affetti da uveiti o retiniti. Una combinazione di opacità corneale, infiammazione della camera anteriore, cataratta e *haze* vitreale può esacerbare una già presente alterazione della funzionalità retinica causata da edema, necrosi o esiti cicatriziali. Al tempo stesso il nervo ottico può risultare danneggiato dalla flogosi duratura nonché da glaucoma che rappresenta una delle principali complicanze delle uveiti.

Ormai consolidato nella pratica clinica è l'utilizzo della tabella di Snellen per la misurazione dell'acutezza visiva. Tale tavola è costituita da 11 righe di acutezza di dimensioni via via decrescenti; la più piccola linea che può essere letta rappresenta l'acutezza visiva di quell'occhio.

Questo parametro può essere espresso attraverso numerose unità di misura; nel nostro studio verrà utilizzato il logaritmo del minimo angolo di risoluzione (LogMAR), definita anche scala lineare poiché la progressione degli ottotipi risulta costante. Nello specifico LogMAR=0 corrisponde a 20/20 nella tavola di Snellen.

In accordo ai criteri stabiliti dalla WHO e dall'International Council of Ophthalmology, si parla di visione conservata per LogMAR compresi nel range tra 0,1 e -0,2 e di visione ridotta per LogMAR compresi tra 0,5 e 1,3. LogMAR di 1 corrisponde alla cecità legale negli Stati Uniti.

1.5.2 Biomicroscopia

L'esame biomicroscopico condotto attraverso una lampada a fessura rappresenta un momento fondamentale nell'esame clinico del paziente affetto da uveite, attraverso il quale possono essere valutati i segni descritti nel paragrafo 1.4.

Partendo dalle porzioni extra-oculari è possibile osservare le caratteristiche della congiuntiva che, in caso di uveiti anteriore, risulterà essere iperemica; meno frequentemente tale condizione si associa a flogosi del segmento posteriore.

Lo studio della cornea rivela la presenza di precipitati cheratici (KPs) sulla superficie endoteliale, segno lampante di un processo infiammatorio in atto.

La camera anteriore può essere facilmente esaminata con la lampada a fessura; si rileva la presenza di precipitati proteici e cellule infiammatorie nell'umor acqueo che devono

essere poi quantificate grazie alle scale sopra riportate. Qualora il processo infiammatorio persista nel tempo, non così rara è la comparsa di *hypopion*.

Il perdurare del processo infiammatorio può essere responsabile della formazione di sinechie posteriori, adesioni tra l'iride e la superficie anteriore del cristallino; quest'ultimo può mostrare segni di opacità legati a cataratta, complicanza frequente delle uveiti.

Cosi come la camera anteriore, anche il vitreo può divenire sede di infiammazione, presentando opacità, fenomeno meglio conosciuto come *haze* vitreale e valutabile attraverso scale standardizzate.

In fine, l'analisi del segmento posteriore viene effettuata, qualora possibile, non prima di aver somministrato agenti midriatici topici che permettano una miglior visione del *fundus*. L'utilizzo di lenti ausiliarie consente di valutare l'aspetto della retina e della coroide. Di frequente riscontro nei pazienti affetti da uveiti posteriori è l'edema maculare, meglio valutabile attraverso altre metodiche strumentali ma facilmente osservabile anche alla lampada a fessura in assenza di opacità vitreale.

Alterazioni dei vasi retinici, emorragie ed essudati cotonosi rappresentano ulteriori reperti nella patologia uveitica posteriore.

1.5.3 Laser flare photometry

L'infiammazione della camera anteriore viene rilevata attraverso due parametri: il primo è rappresentato dalla presenza di cellule nell'umor acqueo rilevabili come particelle messe in evidenza dal back-scattering del fascio di luce incidente, il secondo è rappresentato dalla presenza di precipitati proteici, meglio noto come effetto Tyndall o flare. Tali fenomeni sono in prima linea osservabili durante l'esame biomicroscopico per mezzo di una lampada a fessura; l'obiettività riscontrata viene poi classificata mediante scale standardizzate. Tuttavia, tale valutazione rimane approssimativa e soggettiva, poiché l'occhio umano rappresenta un metodo ad elevata variabilità intra- ed inter-individuale.

Per far fronte a tale problematica è stata messo a punto uno strumento laser in grado di quantificare l'infiammazione che colpisce la camera anteriore. Questa nuova tecnologia, la *fotometria laser flare (Laser Flare Photometry – FLP)*, ha portato il flare, da parametro qualitativo quale era, ad essere l'unico parametro quantitativo per misurare

l'infiammazione intraoculare. La FLP produce un fascio di luce laser di potenza constante diretto in camera anteriore con un angolo di 45° rispetto all'asse antero-posteriore mentre un detettore rileva la luce riflessa dal fascio incidente. La quantità di luce riflessa è direttamente proporzionale alla concentrazione e alla dimensione delle proteine nell'umor acqueo e dunque all'entità del processo infiammatorio. Alcuni strumenti misurano anche la luce riflessa delle particelle più grandi, come le cellule infiammatorie, grazie ad una modalità definita *fotometria laser cell (LCP)*.

In uno studio di 48 episodi di uveite HLA-B27 positiva [16] è stato dimostrato che, in corso di infiammazione acuta, la valutazione del flare con la FLP è più sensibile della stessa lampada a fessura nonché del conteggio delle cellule nell'umor acqueo.

Inoltre, in condizioni di flogosi di moderata entità, e dunque di basso flare, l'occhio umano non riesce a notare in maniera precisa una differenza di intensità del fascio luminoso in camera anteriore a differenza della FLP; ne deriva quindi che la FLP è ad oggi l'unico parametro quantitativo in grado di misurare infiammazione intraoculare.

1.5.4 Tomografia a coerenza ottica nelle infiammazioni oculari

La tomografia a coerenza ottica (OCT) offre un ottimo strumento di valutazione per le patologie del segmento posteriore, comprese quelle infiammatorie, permettendo una migliore localizzazione anatomica della lesione, un valido aiuto nel processo diagnostico nonché nel monitoraggio degli effetti della terapia, soprattutto nelle forme croniche.

Tale metodica si basa sul principio dell'ecografia B-scan nella produzione di immagini bidimensionali. Il tracciato standard è sovrapponibile ad una sezione istologica della retina, dove si è in grado di individuare alcuni degli strati anatomici di cui è composta: il complesso costituito dall'epitelio pigmentato retinico (EPR) – membrana di Bruch (iperreflettente), i fotorecettori (iporeflettente), gli strati plessiformi interno ed esterno ed i vari strati interposti quali i vasi retinici (iperreflettenti con cono d'ombra esterno) e lo strato delle fibre (alta reflettività). La membrana limitante interna è solitamente virtuale, la presenza di uno strato iperreflettente è sinonimo di un ispessimento. Nell'occhio sano la fovea viene rappresentata come un'area di assottigliamento dei vari strati con caratteristica forma a V.

Le innovazioni in ambito tecnologico hanno permesso l'introduzione di nuove tecniche diagnostiche quali l'OCT C-scan e la Spectral Domin OCT che restituiscono una visione pseudo-tridimensionale della retina.

Diverse sono le applicazioni dell'OCT nella patologia uveitica. È infatti possibile identificare l'estensione in profondità di un processo infiammatorio, distinguendo tra retina e coroide. Riesce ad esaminare lo stato dell'interfaccia vitreo-retinica, per la diagnosi di membrane epiretiniche o di trazioni vitreo maculari nonché ad individuare precocemente infiltrati della ialoide posteriore.

L'OTC è utile per definire le caratteristiche del distacco sieroso nell'oftalmia simpatica e nella malattia di Vogt-Koyanagi-Harada, delle quali ne rappresenta una complicanza.

Anche lo sviluppo di formazioni neo-vascolari sottoretiniche è frequente nelle uveiti, soprattutto in quelle a localizzazione posteriore, poiché gli esiti cicatriziali della coroidite determinano un'alterazione funzionale del complesso vascolare che può generare dei neovasi.

Altra applicazione fondamentale è rappresentata dallo studio dell'edema maculare infiammatorio. L'accumulo di fluido intraretinico nelle uveiti è associato all'alterazione funzionale della barriera emato-retinica (BER). Se l'infiammazione è di breve durata la BER può ripristinarsi completamente in maniera autonoma; al contrario, in caso di stimoli infiammatori persistenti si determina un *leakage* focale o diffuso nello spazio extracellulare retinico, prevalentemente a livello dello strato plessiforme esterno.

Un recente studio [17] riporta una buona concordanza (86,8% dei casi) tra i dati ottenuti mediante l'OCT e quelli ottenuti attraverso esame fluorangiografico durante la diagnosi ed il follow-up di pazienti affetti da uveite. L'OCT sembra avere una maggior correlazione con le caratteristiche cliniche funzionali dai pazienti, fattispecie con l'acuità visiva, con il campo visivo nonché con l'esame della sensibilità al contrasto. In aggiunta l'OCT permette uno studio più approfondito dell'edema maculare e dei suoi pattern e facilita lo studio dell'interfaccia vitreoretinica. Un vantaggio fondamentale è dato dal fatto che lo studio OCT della macula, differentemente dalla fluorangiografia, può essere effettuato anche in condizioni di pupilla non dilatata, tipico in presenza di sinechie posteriori o scarsa midriasi.

1.5.5 Campo visivo

I difetti del campo visivo originano da lesioni della retina, del nervo ottico del chiasma.e delle vie visive, e possono presentarsi con molteplici pattern diversi tra loro. Ad esempio, le lesioni maculari determinano scotomi centrali che risparmiano la periferia, le lesioni corioretiniche diffuse e periferiche possono portare ad una contrazione generalizzata del campo visivo senza coinvolgimento centrale. L'edema del disco ottico può essere associato ad un ingrandimento della macchia cieca. Lesioni della testa del nervo ottico, cosi come alcune alterazioni vascolari, tendono a dare alterazioni a carico dei fasci di fibre retiniche che risultano in difetti segmentali, i quali si estendono radialmente a partire dalla macchia cieca.

Diverse forme di uveite possono portare ad alterazioni del campo visivo; degna di nota è la corioretinopatia tipo Birdshot (BC), coroidite stromale accompagnata da una grave retinite. Le alterazioni del campo visivo nella BC sono causate da un *leakage* profuso a livello retinico, in alcuni casi talmente importante che nella fluorangiografia, durante la fase precoce di transito arterovenoso, non c'è colore sufficiente per evidenziare le grosse vene retiniche. A causa dell'interessamento retinico, il campo visivo mostra alterazioni prima che insorga un calo dell'acutezza visiva. [18] I difetti principali sono rappresentati da deficit arcuati o da foci multipli.

Al di la delle specifiche alterazioni associate alla flogosi intraoculare, va sottolineato come il campo visivo rappresenti un utile strumento diagnostico in grado non solo di fornire informazioni cliniche sul paziente ma anche di valutare nel tempo l'andamento dell'uveite stessa, nonché la sua remissione.

1.5.6 Angiografia

L'esame angiografico del segmento posteriore rappresenta un momento diagnostico essenziale nelle uveiti. L'angiografia alla fluoresceina sodica (FAG), attraverso un colorante che mette fluorescenza alle lunghezze d'onda della luce visibile, permette l'analisi delle sole strutture superficiali e risulta utile soprattutto per la conferma di alterazioni già visibili all'esame del *fundus oculi*. Al contrario, l'angiografia al verde di indocianina (ICGA), poiché utilizza un colorante che emette fluorescenza alle lunghezze d'onda dell'infrarosso, permette l'esplorazione ella coroide e fornisce informazioni

aggiuntive a quelle ottenute dall'esame del fundus e della FAG. Quindi l'ICGA nella diagnostica delle uveiti assume un valore aggiuntivo e trova perciò un ampio utilizzo.

La fluoresceina sodica (FNa) è una piccola molecola che lega per l'80% le proteine plasmatiche e rimane libera nel sangue per il 20%. La FNa diffonde facilmente nei tessuti alla minima rottura della barriera ematoretinica e altrettanto facilmente viene eliminata. Inoltre, essa emette fluorescenza alle lunghezze d'onda della luce visibile e viene mascherata dall'epitelio retinico, impedendo così di ottenere informazioni sulle strutture sottostanti; queste caratteristiche rappresentano un limite importante della FAG nella diagnostica delle uveiti.

La FAG è particolarmente utile nelle uveiti per la valutazione di processi flogistici localizzati al disco ottico, per lo studio dell'edema maculare, per individuare eventuali vasculiti – sia di natura occlusiva che non occlusiva – neovascolarizzazioni, alterazioni dell'epitelio retinico pigmentato e distacchi di retina di natura essudativa.

Nella FAG possiamo individuare diverse fasi in relazione alla circolazione del colorante nelle diverse porzioni oculari. A 10-12 secondi dall'iniezione, la fluoresceina appare nella coroide e nell'arteria retinica centrale 2 secondi più tardi. Il riempimento delle arteriole e dei capillari retinici è seguito da un flusso laminare nei vasi venosi. A 20 secondi circa è possibile notare la massima fluorescenza contrassegnata dal completo riempimento dei vasi venosi. A 5-7 minuti dovrebbero essere ottenute immagini panoramiche a 360 gradi e altre immagini del polo posteriore fino a 10-12 minuti per rivalutare eventuali lesioni evidenti nei tempi precedenti. Durante il ricircolo del colorante la fluorescenza si attenua gradualmente fino al completo svuotamento dei vasi retinici.

In assenza di alterazioni vascolari non si evidenziano stravasi di fluoresceina. Al contrario, i patterns patologici sono definiti dall'ipo- o iperfluorescenza.

L'ipofluorescenza è associata a diverse condizioni: si può riscontrare un'alterata perfusione dei vasi retinici, ad esempio in corso di vasculiti o di malattia di Behçet, o della coriocapillare, oppure condizioni ostruttive associate a opacità vitreali, sangue, infiltrato infiammatorio o presenza di pigmenti che oscurano la visibilità della fluoresceina. L'iperfluorescenza invece può essere dovuta a leakage vascolare, stravasi o anomalie dei vasi retinici e coroideali.

Diverso è il meccanismo d'azione del verde di indocianina; esso si lega quasi interamente alle proteine plasmatiche e soprattutto a quelle di dimensioni maggiori, quali le

lipoproteine, cosi da fuoriuscire dai vasi retinici solo se gravemente danneggiati, anche a livello della coriocapillare. Durante il ricircolo diverse molecole di ICG sono intrappolate nel tessuto coroideale e vengono riassorbite lentamente; questa graduale impregnazione della coroide determina la fluorescenza di base dei tempi intermedi e tardivi. Essa è dovuta a un aumento della fuoriuscita dell'ICG dai grossi vasi coroideali che determina un aspetto congesto di tali vasi nonché una diffusa iperfluorescenza. L'impregnazione della coroide può essere disturbata dalle lesioni infiammatorie coroideali che determinano delle aree ipofluorescienti circondate da un alone iperfluorescente dovuto a *leakage* dei grossi vasi coroideali.

L'ICGA trova oggi un vastissimo impiego nello studio di pazienti affetti da diversi tipi di uveite. Nelle forme di coroidite serpiginosa, la ICGA mostra una riduzione della fluorescenza coroideale nelle zone in cui il processo infiammatorio risulta attivo, per poi tornare alla normalità alla scomparsa della flogosi stessa. [19]

La maggior efficacia della ICGA rispetto alla FAG nello studio dei processi infiammatori del segmento posteriore è stata dimostrata da numerosi studi; uno [20] in particolare riporta che l'ICGA è stata in grado di identificare lesioni coroideali non visibili all'esame del *fundus oculi* e alla FAG nel 100% dei pazienti con patologia oculare ben nota coinvolgente la coroide e nel 12,3% di questi pazienti si è rivelata fondamentale nella conferma diagnostica nonché nel management.

1.5.7 Indagini di laboratorio

Gli esami di laboratorio rappresentano un valido aiuto che permette al clinico di avvalorare le proprie ipotesi diagnostiche nonché di orientarsi verso una specifica forma di uveite.

La ricerca sierologica dei principali anticorpi antivirali consente di escludere diverse malattie infettive responsabili di uveite quali l'infezione da *toxoplasma gondii*, citomegalovirus, herpes simplex virus e HIV. Non meno importante è l'esecuzione del FTA-ABS test (Fluorescent Treponemal Antobody Absorption), estremamente sensibile e specifico, oggi utilizzato in associazione al VDRL (Veneral Diseases Research Laboratory nella diagnosi di infezione da Sifilide.

Va inoltre ricordato che molte forme di uveiti possono essere associate a malattie autoimmuni sistemiche, di cui, non di rado, l'uveite rappresenta la prima manifestazione.

Alla luce di ciò, trova fondamento l'esecuzione di indagini laboratoristiche alla ricerca delle più frequenti malattie reumatologiche. VES (velocità di eritrosedimentazione) e PCR (proteina C reattiva) rappresentano i principali markers collegati a processi infiammatori. Importante è la ricerca del fattore reumatoide (FR), autoanticorpo diretto contro la frazione costante (Fc) di IgG umane. Questo test è relativamente sensibile per l'artite reumatoide e potrebbe essere positivo anche in pazienti affetti da altre malattie autoimmuni quali la Sindrome di Sjögren e il Lupus Eritematoso Sistemico (LES). Tuttavia il FR potrebbe risultare positivo anche in soggetti affetti da malattie infiammatorie croniche, neoplasie nonché in soggetti sani.

La ricerca di anticorpi anti-nucleo (ANA) permette di rilevare diverse connetivopatie; sono estremamente sensibili nella diagnosi di LES e, in relazione ai diversi patterns rilevabili all'immunofluorescenza, sono associati a polimiosite, dermatomiosite o alla sindrome CREST.

Gli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA) sono utili nella diagnosi di Granulomatosi di Wegener, malattia autoimmune caratterizzata da vasculite granulomatosa necrotizzante, interessamento dell'apparato respiratorio, glomerulonefrite e coinvolgimento oculare con uveiti, scleriti e vasculiti retiniche.

Considerata la prevalenza non del tutto trascurabile delle uveiti associate a malattie autoimmuni, qualora la raccolta anamnestica ne ponga forte sospetto, è opportuno richiedere la tipizzazione HLA, alla ricerca dell'aplotipo HLA-B27 associato a spondiloartriti sieronegative o dell'aplotipo HLA-B51 che mostra una forte correlazione con la malattia di Behçet.

1.6 Complicanze associate alle uveiti

Il perdurare nel tempo del processo infiammatorio è spesso associato all'insorgenza di complicanze, che influiscono negativamente sulla qualità di vita del paziente. Risulta quindi fondamentale effettuare una corretta ma al tempo stesso precoce diagnosi di uveite così da iniziare nel più breve tempo possibile una terapia adeguata, al fine di evitare l'insorgenza delle complicanze.

1.6.1 Edema maculare

L'edema maculare (EM) rappresenta la principale causa di perdita della vista nei pazienti affetti da uveite, a causa della sua influenza nella visione centrale [21][22] ed è maggiormente riscontrabile nelle forme di uveiti che coinvolgono le porzioni posteriori dell'occhio.[23] Rothova ed altri [24] hanno dimostrato che il 45% dei pazienti con uveite posteriore presentavano deficit visivo e il 28% di questi mostrava anche EM. L'edema maculare può essere definito come un ispessimento della regione maculare dovuto ad un'alterazione delle porzioni superficiali e/o profonde della barriera emato retinica con conseguente stravaso dai capillari perifoveali e accumulo di liquido intra ed extra cellulare.[25] Tale accumulo è responsabile di danno alla funzionalità cellulare nonché all'architettura retinica. Sebbene ad oggi non si conosca con precisione il meccanismo fisiopatologico sotteso all'EM, si pensa che un ruolo centrale sia svolto dalle cellule di Müller che perdono la loro capacità di mantenimento dell'equilibrio idro-elettrolitico tra i vari strati retinici. L'alterazione della barriera emato retinica può essere associata all'importante contesto infiammatorio e causata da numerosi fattori inclusi il VEGF (vascular endothelium growth factor), citochine pro-infiammatorie quali TNF- α, IL-1, TGF-beta, angiotensina II, IL-6, IL-8 e metalloproteasi secrete dai leucociti. [26]

La diagnosi di EM può essere sospettata con l'impiego della biomicroscopia con lampada a fessura che rileva la presenza di sollevamenti localizzati dello spazio retinico nella regione maculare associati talvolta a multiple cisti intraretiniche orientate radialmente. All'esame del fundus oculi si associano oggi ulteriori metodiche ancillari quale l'OCT e la FAG. Il primo è divenuto oggi l'esame di più frequente utilizzo nella pratica clinica per il monitoraggio dell'EM grazie alla sua non invasività e riproducibilità. Tale esame permette di visualizzare l'ispessimento maculare e al tempo stesso di individuare la presenza di fluido intraretinico quantificandone anche l'entità; grazie all'OCT è anche possibile stabilire lo specifico pattern di EM (diffuso, cistoide o trazionale).

La FAG rappresenta un esame aggiuntivo e complementare all'OCT, utile per avere un bilancio dell'EM. Permette di valutare il grado di occlusione dei capillari maculari associati all'edema e la presenza di eventuali zone di non perfusione, associate quindi a fenomeni ischemici.

1.6.2 Cataratta

La cataratta rappresenta una delle principali complicanze associate alla malattia uveitica sia nel soggetto adulto che nel bambino. L'incidenza, seppur variabile, è stimata intorno al 70% dei pazienti affetti da uveite. [27] Sebbene i meccanismi fisiopatologici alla base di tale fenomeno non siano ancora del tutto noti, si pensa che un ruolo fondamentale sia svolto dal processo infiammatorio che perdura nel tempo: la flogosi sarebbe infatti responsabile di un alterato nutrimento del cristallino che perde la sua caratteristica limpidezza, essenziale per una visione nitida e distinta.

Va tuttavia ricordato come anche gli steroidi, di frequente utilizzo nella pratica clinica per il trattamento delle flogosi intraoculari, risultino essere catarattogenici. I diversi fenomeni coinvolti - quali l'aumentata concentrazione di glucosio nel cristallino, il legame degli stessi steroidi alle proteione della lente o la ridotta funzionalità dell'enzima G6PD (glucosio 6-fosfato deidrogenasi) – hanno come comune effetto ultimo l'opacizzazione del cristallino.

La cataratta sottocapsulare posteriore rappresenta la forma di più frequente riscontro sebbene non raro sia il riscontro di opacità nucleari, corticali e capsulari.

L'esame biomicroscopico per mezzo della lampada a fessura rappresenta il gold standard per la diagnosi di cataratta.

1.6.3 Glaucoma

L'incidenza del glaucoma associato a malattia uveitica è più comune nelle forme croniche piuttosto che nelle uveiti acute. Infatti, l'instaurarsi di un'uveite acuta è spesso associato ad una riduzione della pressione intraoculare (IOP) dal momento che la cascata citochinica è responsabile di un'alterata funzionalità del corpo ciliare che esita in una diminuzione della produzione di umor acqueo; al tempo stesso si registra un aumentato deflusso attraverso il trabecolato e quindi il Canale di Schlemm. Al contrario, l'istaurarsi di una flogosi cronica causa una resistenza nel deflusso dell'umor acqueo e quindi un aumento della IOP.

È stato dimostrato che nel 25% l'aumento della pressione intraoculare è temporaneo e non provoca danni al nervo ottico e quindi alterazioni al campo visivo; nel 5-19% dei casi, invece, l'ipertensione intraoculare è responsabile di alterazioni irreversibili alle strutture nervose, soprattutto se non trattata prontamente.

Un ruolo importante nell'insorgenza dell'ipertensione oculare è svolto dai farmaci corticosteroidei, in qualsiasi formulazione: topica, orale, endovena perioculare o intravitreale. Il principale meccanismo attraverso cui i corticosteroidi causano un aumento della pressione intraoculare è dato dall'aumentata resistenza al deflusso dell'umore acqueo attraverso delle alterazioni morfologiche e funzionali nella microstruttura del trabecolato.

1.6.4 Membrane epiretiniche

La membrana epiretinica, anche detta pucker maculare, è una membrana avascolare e fibrocellulare localizzata sulla superficie interna della retina ed associata a vari gradi di alterazioni visive. Insieme al foro maculare e alla sindrome da trazione vitreo-retinica, rientra nel gruppo delle patologie dell'interfaccia vitreo-retinica.

Sebbene spesso la causa sia idiopatica, la formazione di tale membrana è associata al perdurare nel tempo di processi infiammatori intraoculari quali le uveiti. Di fatti, le citochine pro-infiammatorie ed i fattori di crescita associati al quadro flogistico inducono delle alterazioni morfostrutturali del vitreo nonché una persistente stimolazione delle cellule gliali, macrofagi, fibroblasti e cellule dell'epitelio retinico pigmentato che vanno in contro ad un aumentata proliferazione. Insorge più frequentemente nelle uveiti intermedie e posteriori ed è spesso associato a fattori di rischio quali età avanzata, sesso maschile e storia pregressa di chirurgia del cristallino.

Le manifestazioni del pucker maculare variano in relazione all'entità della membrana stessa. Nei casi più lievi tale membrana può essere del tutto asintomatica ed è rilevabile all'esame biomicroscopico come un anomalo riflesso traslucido. All'esame OCT viene evidenziata una sottile membrana che non determina alterazioni significative della superficie maculare. Nei casi più gravi invece la membrana tende a contrarsi e a stirare le superficie retinica. Compaiono dunque sintomi quali metamorfopsia nonché un calo evidente dell'acuità visiva. Inoltre la forze trazionali che la membrana esercita sulla retina possono condurre all'insorgenza di edema maculare, emorragie retiniche e, nei casi più grave, a fori maculari.

Qualora la sintomatologia associata alla membrana epiretinica sia evidente, l'unico trattamento efficace è quello chirurgico. L'intervento consiste nella vitrectomia e nel

peeling della membrana epiretinica, associata o meno al peeling della membrana limitante interna.

Negli ultimi anni è stato positivamente rivalutato il ruolo della vitrectomia come strumento diagnostico e terapeutico nei pazienti affetti da uvite. Attraverso tale tecnica è infatti possibile non solo rimuovere cellule e mediatori dell'infiammazione dal vitreo ma trattare anche le principali complicanze indotte dalla flogosi stessa, tra cui le membrane epiretiniche, le opacità vitreali, il distacco di retina e l'edema maculare cistoide.

CAPITOLO II

TERAPIA DELLE UVEITI

L'approccio terapeutico al paziente affetto da uveite rappresenta una delle principali sfide a cui il clinico deve far fronte. Le continue scoperte di meccanismi alla base del processo infiammatorio e la sintesi di nuovi farmaci sempre più specifici, rendono la terapia delle uveiti un capitolo in costante evoluzione. Nel corso degli ultimi anni si è assistito ad un sempre maggior interesse nella terapia intraoculare nonché negli anticorpi monoclonali che hanno come target delle specifiche molecole della cascata infiammatoria.

Indipendentemente dalla terapia, l'obiettivo principe da perseguire è quello di ridurre l'infiammazione nonché raggiungere la completa remissione, mitigando o evitando così complicanze che, se non trattate, potrebbero provocare danni irreversibili.

Considerata la variabilità di manifestazioni cliniche nell'ambito delle uveiti, l'approccio terapeutico dipende principalmente dalla valutazione medica e dalla gravità del processo flogistico. Spesso le uveiti, specialmente quelle di natura non infettiva, rappresentano una delle molteplici manifestazioni di una patologia sistemica che devono essere trattate attraverso una valutazione condivisa da più specialisti. La terapia varia anche a seconda delle strutture coinvolte: ad esempio, il coinvolgimento della camera anteriore con la comparsa di sinechie posteriori può essere trattato attraverso agenti midriatici topici e corticosteroidi; al contrario, qualora il processo infiammatorio interessi anche le strutture intermedie e posteriori del bulbo oculare, si renderà necessario l'utilizzo di una terapia sistemica.

Sebbene ad oggi non siano presenti schemi terapeutici condivisi a livello internazionale, il paziente affetto da uveite non infettiva viene in prima istanza trattato con corticosteroidi (CS) per il controllo dell'infiammazione; [28] tali farmaci possono essere somministrati in diverse modalità quali topica, locale, intraoculare o sistemica.

Farmaci di seconda linea sono rappresentati dagli inibitori dei linfociti T quali ciclosporina e tacrolimus, antimetaboliti (azatioprina, micofenolato e metotrexate) ed agenti alchilanti, come ad esempio la ciclofosfamide. Di fatti, sebbene l'utilizzo di corticosteroidi sistemici ad alto dosaggio sia fondamentale per ottenere un buon controllo dell'infiammazione, può essere necessario l'utilizzo di immunomodulatori per ottenere

una completa remissione del processo flogistico nonché per ridurre le dosi di corticosteroidi, potenzialmente associati ad importanti effetti collaterali. Dosi giornaliere di steroidi superiori a 7,5mg somministrate per periodi prolungati possono contribuire all'insorgenza di effetti avversi, perciò i farmaci immunomodulatori vengono considerati come coaudiuvanti ai CS qualora questi non sortiscano l'effetto desiderato entro 3 mesi.[29]

La terza linea di trattamento è rappresentata dai farmaci biologici, quali interferone o immunoglobuline, indicati soprattutto in quelle forme di uveiti resistenti alle terapie precedentemente citate. Quello dei farmaci biologici rappresenta un campo di recente scoperta e in costante evoluzione, grazie ai quali è oggi possibile raggiungere un ottimo controllo dell'infiammazione intraoculare evitando la comparsa di effetti avversi dovuti alla somministrazione dei CS ma anche delle principali complicanze associate all'uveite. Nelle sezioni che seguono verranno prese in esame le classi di farmaci che trovano oggi ampio utilizzo nella pratica clinica, ponendo maggiore attenzione sull'Adalimumab, oggetto dello studio.

2.1 Corticosteroidi

I farmaci corticosteroidei rappresentano il caposaldo della terapia antinfiammatoria nei pazienti affetti da uveite a partire dagli anni cinquanta del Secolo scorso.

Tali molecole diffondono passivamente attraverso la membrana plasmatica della cellula bersaglio, legando lo specifico recettore presente nel citoplasma. Il complesso farmaco-recettore migra nel nucleo cellulare e, agendo sui processi di trascrizione del DNA, apporta delle variazioni nella produzione proteica nonché nelle funzioni cellulari.

Questi farmaci sono responsabili di numerosi effetti biochimici e fisiologici su tutti gli apparati del nostro organismo, tra cui il sistema immunitario. Sono infatti responsabili di una redistribuzione dei linfociti T, soprattutto T-helper, causando un blocco della replicazione ed incidendo negativamente sulla loro attivazione; viene meno anche la produzione di linfochine. A livello dei fagociti mononucleati, i CS influiscono negativamente sul processo di chemiotassi, impedendo quindi il raggiungimento del sito di infiammazione, ed alterano la produzione dei principali mediatori di flogosi quali l'interleuchina-1 e il TNFα. Inoltre, la terapia corticosteroidea, pur inducendo un

aumento della produzione dei neutrofili a livello midollare, blocca la loro migrazione nonché la loro aderenza all'endotelio vascolare.
Tra i numerosi fattori implicati nelle uveiti, importante è il ruolo delle metalloproteasi della matrice (MMPs), enzimi proteolitici i cui prodotti sono implicati in un ampia gamma di processi fisiologici ma anche patologici. L'attività di tali enzimi è modulata dalle cellule infiammatorie. Le MMPs svolgono un ruolo importante nell'alterazione della membrana ematoretinica e quindi nell'incremento della permeabilità vascolare. L'attività delle metalloproteasi viene inibita dall'azione antinfiammatoria dei corticosteroidi, riducendo quindi il danno tissutale associato alla flogosi.
Ad oggi sono disponibili in commercio numerose preparazioni che presentano differenti caratteristiche. Diversi sono i fattori coinvolti: la loro capacità nel penetrare la cornea, la sclera e la barriera emato-oculare, la capacità antinfiammatoria, la dose e la modalità di somministrazione.

L'applicazione topica di CS viene oggi riservata alle forme di uveite che coinvolgono la camera anteriore sebbene sia possibile riscontrare una debole efficacia nelle uveiti intermedie o nelle forme posteriori in occhi fachici. Esistono tuttavia delle eccezioni: processi flogistici come quelli riscontrabili nella Malattia di Beçhet, nella granulomatosi di Wegeners, nella poliarterite nodosa, nell'oftalmia simpatica e nell'artrite reumatoide richiedono fin da subito una combinazione di immunosoppressori e corticosteroidi.
I principali effetti collaterali associati alla terapia topica sono rappresentati dall'aumento della pressione intraoculare, il franco glaucoma uveitico, cataratta, assottigliamento corneale nonché possibile riattivazione di infezioni oculari, quali quella erpetica, a causa dell'immunosoppressione indotta dai CS.
Altra modalità di somministrazione è l'iniezione perioculare, metodo che permette di somministrare rapidamente alte dosi di farmaco cosi da renderlo fin da subito disponibile nelle infiammazioni severe. L'iniezione può essere effettuata a cadenza settimanale o bisettimanale per brevi periodi e viene solitamente eseguita mediante diversi approcci – subtemporale o temporale ad esempio -, in base all'esperienza e all'abilità del clinico. Tale metodica rappresenta una valida alternativa in caso di malattia unilaterale, come pre-medicazione qualora sia necessaria una terapia chirurgica e nei pazienti per i quali è controindicata una somministrazione sistemica. Diversi studi hanno dimostrato come la

somministrazione perioculare rappresenti un trattamento efficace per l'edema maculare cistoide associato ad uveite: uno studio in particolare [30] ha preso in esame 28 occhi ai quali è stata effettuata un'iniezione di 40 mg di triamcinolone e, tra questi, 25 occhi hanno mostrato un miglioramento dell'acutezza visiva dopo 6 settimane.

Effetti collaterali associati a questa tecnica sono la possibile perforazione del bulbo qualora la pratica non venga condotta correttamente, l'ipertono oculare, la cataratta qualora la terapia si protragga nel tempo, la formazione di tessuto cicatriziale, la ptosi, l'atrofia del tessuto adiposo periorbitario causata dall'alterazione degli adipociti da parte dei CS, nonché possibile occlusioni vascolari retiniche e coroideali.

L'iniezione intravitreale di corticosteroidi rappresenta un modo efficace per raggiungere rapidamente un'alta concentrazione intraoculare del farmaco, dal momento che viene in tal modo bypassata la barriera emato oculare. Rappresenta una valida alternativa soprattutto in quei casi in cui la terapia topica o locoregionale non è in grado di raggiungere il livello terapeutico. Tale tecnica è risultata efficace per diverse patologie intraoculari, incluse neovascolarizzazioni coroideali, edema maculare cistoide secondario ad uveite, diabete, occlusione venosa centrale e pseudofachia. [31] [32] Tra tutti, il triamcinolone acetonide viene frequentemente utilizzato in tale ambito poiché estremamente solubile. Uno studio [33] condotto su 6 occhi affetti da edema maculare cistoide uveite e trattati con 2 mg di triamcinolone intravitreale, ha dimostato mediante OCT la riduzione dello spessore maculare ad una settimana dalla somministrazione; tra tutti, 2 occhi hanno mantenuto il beneficio ottenuto mediante ripetute iniezioni intravitreali. Va tuttavia sottolineato che sia lo studio in questione sia numerosi altri hanno riportato la comparsa di complicanze quali endoftalmiti, ipertono oculare, rapida incremento di opacità del cristallino, emovitreo e distacco di retina. Altro svantaggio è rappresentato dalla breve emivita del farmaco (18,6 giorni nei pazienti non vitrectomizzati, 3,2 giorni nei vitrectomizzati) che richiede quindi ripetute somministrazioni per il mantenimento degli effetti desiderati.

Tali circostanze hanno di recente portato allo sviluppo di impianti intravitreali a lento rilascio che sono facilmente applicabili e, per la loro estraneità alla circolazione sistemica, non si associano a reazioni infiammatorie da corpi estranei. Nell'Aprile del 2005 l'FDA approva un impianto intravitreale contenente fluocinolone acetonide (FA) [34] per il trattamento di uveiti croniche non infiammatorie intermedie e posteriori e più

recentemente tale device è stato messo a confronto con la terapia immunomodulatrice e corticosteroide sistemica per lo stesso tipo di uveiti. [35] L'impianto viene inserito attraverso un'incisione nella pars plana ed è composto da un core centrale di FA rivestito da elastomeri di silicone che rimane in sede per circa 30 mesi. Sebbene tali impianti siano più maneggevoli e meno rischiosi rispetto alla singola iniezione intravitreale, rimane il problema del dispositivo stesso che, non essendo biodegradabile, rimane in sede una volta terminata la sua funzione

Per ovviare a tale problema è stato sviluppato un dispositivo biodegradabile a lento rilascio contenente desametasone, commercializzato con il nome di Ozurdex. L'impianto viene posizionato nel vitreo attraverso un applicatore di 22G e grazie ad un sistema a rilascio controllato vengono raggiunte concentrazioni clinicamente efficaci di desametasone direttamente nel vitreo. Il device ha una durata di circa 6 mesi e, una volta rilasciato il desametasone, i polimeri biodegradabili si dissolvono in acqua e anidrire carbonica. Ad oggi Ozurdex ha ricevuto l'approvazione dall' FDA per il trattamento dell'edema maculare cistoide associato a occlusioni venose retiniche sebbene sia utilizzato anche nell'edema diabetico e nelle uveiti. Un recente studio [36] ha dimostrato come Ozurdex sia ben tollerato e produca miglioramenti nella acutezza visiva, nello spessore maculare e nello stravaso vascolare riscontrabile tramite FAG in pezienti con edema maculare persistente nonostante trattamenti medici o laser guidati. Nello specifico, l'edema maculare era associato a retinopatia diabetica, occlusione venosa retinica, uveite e sindorme di Irvine-Gass.

I CS sistemici rappresentano la terapia di prima scelta nei pazienti affetti da severe forme di uveite bilaterale associate a possibile danno irreversibile nonché il primo approccio terapeutico in tutte le forme associate a Malattia di Beçhet. Prima di iniziare il trattamento, ciascun paziente dovrebbe essere informato sulla durata, sulle modalità di somministrazione nonché sui possibili effetti collaterali associati alla terapia stessa. La dose iniziale e la durata dipendono principalmente dalla natura e dalla severità della flogosi intraoculare.

La terapia iniziale prevede la somministrazione di 1mg/kg di prednisolone somministrato giornalmente come singola dose, schema ben tollerato dal paziente e associato a minime alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisario. Un approccio alternativo è quello di dividere

la dose giornaliera in 4 diverse somministrazioni. La dose da carico iniziale viene mantenuta per un periodo di 7-14 giorni fino alla comparsa di miglioramento clinico. Inizia quindi un lento e graduale decremento – vengono solitamente scalati 10 mg per settimana - in relazione alla condizione clinica del paziente cosicchè si riduca al minimo la possibile insorgenza di recidive o effetti collaterali.

Qualora la flogosi intraoculare sia così importante da richiedere alti dosaggi di CS o la loro somministrazione per periodi superiori a 3 mesi, è preferibile aggiungere una terapia immunomodulatrice; questo approccio riduce la quantità di CS richiesti per mantenere la quiescienza della flogosi nonché per prevenire recidive.

I CS sono associati ad effetti collaterali sia locali sia sistemici, questi ultimi riscontrabili soprattutto in caso di terapia orale o parenterale.

Le principali e più significative complicanze oculari sono rappresentate dalla cataratta e dal glaucoma secondario, sebbene si possano riscontrare anche casi di midriasi ed aumentata suscettibilità alle infezioni.

Lo sviluppo di glaucoma secondario è correlato alla dose e alla durata del trattamento corticosteroideo. In uno studio [37] effettuato per valutare gli effetti oculari dei CS, il 30% dei volontari trattati con 4 somministrazioni giornaliere di desametasone hanno mostrato un aumento della IOP di 20mmHg o più, mentre il 4% ha mostrato un aumento della IOP superiore a 31mmHg. La IOP torna solitamente a valori normali entro 2 settimane dal termine della terapia, tuttavia tali pazienti devono essere sottoposti a periodici controlli.

Va inoltre sottolioneato come i CS alterano la produzione di collagene da parte dei fibroblasti e stimolano l'attività delle collagenasi con conseguente alterazione dei processi di riparazione dei tessuti epiteliali e stromali. L'indebolimento della struttura corneale, associato a frequenti sollecitazioni meccaniche, porta quindi ad un'alterazione della superficie della cornea stessa, che si traduce in alterazioni nella qualità della visione.

Non meno trascurabili sono gli effetti sistemici: pazienti che ricevono una terapia corticosteroidea, soprattutto se somministrata a lungo, dovrebbero essere strettamente monitorati per la comparsa di effetti collaterali inclusi l'ipertensione sistemica, diabete iatrogeno, ipercolesterolemia, osteopenia o osteoporosi, gastriti ed ulcere del tratto GI. È quindi raccomandabile ripetere gli esami ematochimici ogni 3 mesi ed eseguire una densitometria ossea (DEXA scan) a cadenza annuale.

Nel 2010 l'American College of Rheumatology ha elaborato nuove raccomandazioni per la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi CS-correlata. Si raccomanda la cessazione dell'attività tabagica, la riduzione del consumo di alcol e l'adozione di uno stile di vita sano.

2.2 Agenti alchilanti

Gli agenti alchilanti agiscono mediante reazioni di sostituzione nucleofila con formazione di legami alchilanti nel DNA. Nello specifico hanno come bersaglio l'azoto in posizione 7 della guanina, promuovendo la genesi di legami covalenti guanidina-timidina, con conseguente alterazione e rottura della singola elica del DNA. Il risultato è il blocco del ciclo cellulare e la morte della cellula stessa. A dosi terapeutiche tali farmaci agiscono principalmente sulle cellule linfoidi. Sia le cellule B che le cellule T vengono coinvolte: nello specifico, se la somministrazione di alte dosi di farmaco inibisce principalmente la funzione dei linfociti B, la somministrazione prolungata di basse dosi deprime allo stesso modo anche la funzionalità dei linfociti T. L'effetto inibitorio nella risposta umorale è invece rappresentato dalla repressione della produzione anticorpale, sia primaria che secondaria.

La ciclofosfamide rappresenta il principale farmaco appartenente a tale classe ed è oggi utilizzata principalmente nel trattamento delle uveiti intermedie e, in generale, nelle uveiti bilaterali associate ad importante flogosi. Inoltre, tali farmaci trovano un largo impiego nella Malattia di Beçhet, dal momento che la terapia coticosteroidea da sola non è in grado di controllare adeguatamente il processo infiammatorio tipico della malattia.

Nella pratica clinica sono stati riportati numerosi effetti collaterali associati all'utilizzo di agenti alchilanti. Il principale è rappresentato da leucopenia, responsabile dell'immuno soppressione, oltre ad anemia e trombocitopenia. Non raro è il riscontro di aumentata incidenza di infezioni soprattutto virali. Meno frequenti sono: interstiziopatie polmonari, atrofia testicolare e cistiti emorragiche. Ad elevate dosi la ciclofosfamide può causare un'alterazione della funzionalità renale nonché teratogenicità in caso di gravidanza. Non meno importante è l'associazione con neoplasie secondarie in caso di terapia a lungo termine; nello specifico è stata riscontrata un aumentata incidenza di carcinoma vescicale nei soggetti trattati con ciclofosfamide.

2.3 Antimetaboliti

Fanno parte di questa categoria l'azatioprina e il micofenolato che alterano il metabolismo delle purine ed il metotrexate, analogo dell'acido folico.

L'azatioprina (AZA) è un pro farmaco, convertito a livello epatico nella sua forma attiva: la 6-mercaptopurina che interferisce con il metabolismo purinico e, in ultima istanza, con il DNA, RNA e la sintesi proteica. Nello specifico, la 6-mercaptopurina, attraverso la sua conversione in tioinosina-5-fosfato, analogo della purina, blocca la sintesi di adenina e guanina. La sintesi del DNA viene quindi bloccata in fase S attraverso un meccanismo ciclo-specifico.

L'azatioprina sopprime l'attività della linea linfocitaria, sia B che T, con una maggior selettività nei confronti dei linfociti T. Inoltre la tiopurina inibisce il processo di homing dei linfociti T e sopprime lo sviluppo dei precursorsi dei monociti e quindi la partecipazione delle cellule K nelle reazioni citotossiche.

Nella pratica clinica l'AZA è utilizzata in malattie reumatologiche come l'artite reumatoide a dosaggi di 1-2 mg/kg/die o in combinazione con basse dosi di steroidi viene usata nel trattamento delle uveiti. Diversi studi hanno riportato l'efficacia dell'AZA nel trattamento della flogosi intraoculare; alcuni autori (35) ne hanno studiato gli effetti positivi sull'oftalmia simpatica, sulla sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada e pars planite, altri studi [(38)] hanno preso in esame la Malattia di Beçhet.

L'azatioprina può avere effetti collaterali seri sebbene negli ultimi anni l'utilizzo di basse dosi ha del tutto annullato o reso più tollerabili tali effetti. I principali effetti collaterali a breve termine sono rappresentati da leucopenia, trombocitopenia e disturbi del tratto gastrointestinale; a lungo termine può predisporre allo sviluppo di neoplasie secondarie.

Il metotrexate (MTX), analogo del folato, ha un profondo effetto sul metabolismo cellulare inibendo l'enzima diidrofolato reduttasi. Questo enzima è necessario per la produzione del tetraidrofolato, importante coenzima necessario per la produzione del timidilato, componente del DNA. Al tempo stesso esso media la produzione dei nucleotidi purinici, necessari per la sintesi del RNA.

Bloccando la sintesi del DNA, il MTX esplica il proprio effetto citotossico sui tessuti proliferanti quali cellule maligne, cellule fetali, trattogastro intestinali, epitelio vescicale,

mucosa orale e tessuto osseo. Esso esercita un'importante azione immunosoppressiva sia sulle cellule B che sulle cellule T nonché sulla produzione anticorpale.
È stato inoltre dimostrato che il MTX può ridurre la produzione del leucotriene B4 nei neutrofili, nonché la produzione di IL-1 nel liquido sinoviale.
L'attività citotossica rende ragione dei numerosi effetti collaterali associati all'utilizzo di tale farmaco. Non rara è infatti l'insorgenza di una marcata depressione leucocitaria, spesso associata a trombocitopenia. L'epatotossicità rappresenta uno dei più temuti effetti collaterali: fino ad un terzo dei pazienti trattati con MTX a lungo termine presenta un importante rialzo degli enzimi epatici. [39]
Meno frequente è l'alterazione della funzionalità renale nonché il coinvolgimento polmonare accompagnato da febbre, dispnea progressiva e tosse nel 5% dei pazienti. [40]
Le preoccupazioni riguardo i possibili effetti collaterali hanno limitato l'uso di tale farmaco nel trattamento delle patologie infiammatorie oculari. Holz e colleghi [41] ha documentato l'uso di basse dosi di MTX nel trattamento di 14 pazienti affetti da uveite. Utilizzando un regime di 40 mg endovena a cadenza settimanale, è stato riscontrato un miglioramento dell'acutezza visiva in pazienti ed un netto miglioramento del processo flogistico in tutti i partecipanti allo studio.

2.4 Ciclosporina

Anticamente conosciuta per le sua attività antimicrobica a stretto spettro, la ciclosporina viene oggi utilizzata come immunomodulatore grazie alle sue dimostrate capacità di modulare il sistema immunitario. La sua azione è principalmente rivolta contro quei fattori che attivano e reclutano i linfociti T. La ciclosporina entra nella cellula e si lega ad un'immunofilina intracellulare, meglio nota come ciclofilina A o FKBP12; tale complesso inibisce la calcineurina che defosforila il fattore di trascrizione NF-AT (fattore nucleare dei linfociti T attivati) che regola la trascrizione di geni coinvolti nell'attivazione di cellule T.
La ciclosporina trova impiego nel trattamento di molte patologie oculari immuno-mediate. Sembra essere particolarmente utile in pazienti con uveiti bilaterali ad eziologia non infettiva, soprattutto in quelle forme posteriori un cui si ha il coinvolgimento sia della retina che della coroide. Rappresenta un valido approccio combinato alla terapia

corticosteroidea quando questa viene protatta nel tempo, ma anche una valida alternativa in quei pazienti in cui i CS trovano controindicazione.

Nussenblatt ed altri [42] furono i primi ad attestare l'efficacia della ciclosporina nei pazienti con uveiti refrattarie di varia eziologia (sarcoidosi, pars planite, sclerosi multipla, oftalmia simpatica e vitreite idiopatica); nello studio in questione la ciclosporina, se somministrata in monoterapia, era in grado di controllare la flogosi intraoculare nel 46% dei pazienti e, se in co-somministrazione con corticosteroidi, attenuava la flogosi nel 35% dei casi.

Se somministrata ad alte dosi (10 mg/kg/die) la ciclosporina può essere associata ad effetti collaterali quali ipertensione arteriosa sistemica e tossicità renale.

2.5 Anticorpi monoclonali

Nelle ultime due decadi le nuove scoperte nell'ambito delle uveiti autoimmuni ma anche il miglioramento delle biotecnologie, hanno permesso lo sviluppo di farmaci biologici che hanno come bersaglio specifiche molecole coinvolte nella cascata infiammatoria. Tali farmaci hanno dimostrato una maggior efficacia e una minor tossicità rispetto ai tradizionali immunosoppressori.

Di grande rilievo nella pratica clinica sono gli anticorpi monoclonali, glicoproteine prodotte attraverso teniche di DNA ricombinante e dotate di un'elevata specificità per un bersaglio biologico; tale bersaglio può essere rappresentato da recettori posti sulla superficie cellulare, proteine associate alla membrana plasmatica, fattori di crescita o proteine circolanti.

In particolare vano ricordati i farmaci diretti contro il TNF- α, mediatore del processo flogistico nonché principale protagonista di danno a livello oculare. Tra tutti, l'Adalimumab è l'unico che ha ricevuto l'approvazione per il trattamento di specifiche forme di uveiti; le principali caratteristiche di tale molecola, nonché il suo utilizzo, verranno meglio discusse nel capitolo seguente.

2.5.1 Il ruolo del TNF-α nell'infiammazione intraoculare

Il Tumor Necrosis Factor (TNF) è una citochina pleiotropica prodotta Dall'organismo umano con funzioni regolatrici sui meccanismi coinvolti nel processo infiammatorio, nelle risposte immunitarie nonché nella trasformazione cellulare neoplastica.

Può essere prodotto da un'ampia varietà di cellule, sia della linea immunitaria che non, quali linfociti T, macrofagi, granulociti, mastociti, cellule NK, fibroblasti, neuroni, cheratinociti e cellule muscolari lisce.

Il TNF è una molecola proteica costituita da tre subunità polipeptidiche identiche (omotrimero). Dopo la sintesi, le singole subunità sono esposte sulla superficie della membrana cellulare a formare un omotrimero che può mantenere tale localizzazione (tmTNF, trans-membrane TNF) oppure essere clivato dall'enzima TACE e liberato nel circolo ematico, dove si trova in forma solubile (sTNF). Sia la forma trans membrana che quella solubile sono biologicamente attive. Va tuttavia sottolineato che le concentrazioni relative di tmTNF e sTNF possono variare sensibilmente in rapporto al tipo di patologia in questione, ai diversi citotipi coinvolti nel processo flogistico e alla concentrazione di TACE in forma attiva.

L'attività del TNF è mediata dall'interazione con due diversi recettori, denominati TNF-R1 (p55, CD120a) o TNF-R2 (p75, CD120b), glicoproteine omotrimeriche localizzate sulla superficie della membrana cellulare di diversi citotipi. In particolare TNF-R1 è espresso in maniera costitutiva e mostra un'affinità preferenziale di legame per sTNF mentre TNF-R2 è espresso soprattutto sulle cellule endoteliali ed emopoiteiche e mostra una mggiore affinità di legame per la forma trans membrana.

L'interazione molecolare tra il TNF e i rispettivi recettori localizzati sulla superficie della cellula bersaglio determina l'attivazione di tali recettori e l'inizio di meccanismi di signaling intracellulare che promuovono l'induzione di risposte biologiche finalizzate al controllo della proliferazione, differenziamento e morte cellulare, dell'immunità, dell'infiammazione e dello stress.

Nello specifico si ha: attivazione delle cellule B e T nonché degli osteoclasti, apoptosi dei fibroblasti, differenziazione dei monociti, aumento dell'espressione di molecole di adesione sulla superficie delle cellule endoteliali, aumento di produzione delle citochine di fase acuta a livello epatico, promozione dell'espressione di fattori di crescita, metalloproteasi della matrice (MMPs) e molecole MHC, attivazione di lipossigenasi e ciclossigenasi con conseguente stimolazione della produzione di ulteriori citochine e molecole pro infiammatorie. (Figura 2.1)

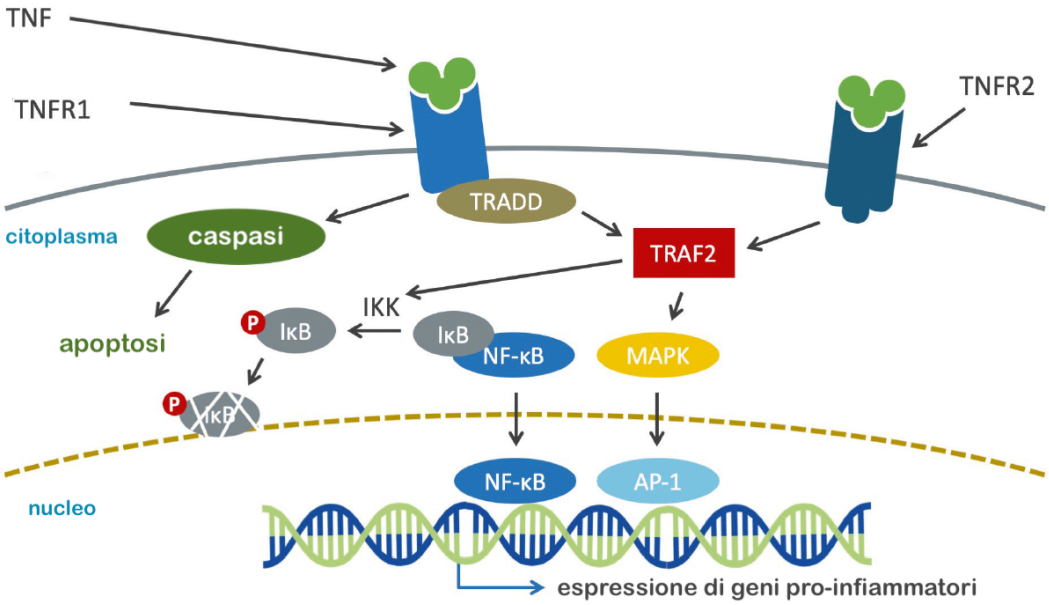


Figura 2.1 Via di signaling intracellulare mediata dal TNF

Il TNF viene anche considerato come una "citochina sentinella" dal momento che esso da l'avvio ai meccanismi di difesa in risposta a stimoli lesivi. Si ritiene quinid che il TNF, se presente nei tessuti a basse concentrazioni, svolga un ruolo protettivo come il potenziamento dei meccanismi di difesa contro agenti patogeni. Al contrario, se prodotto in quantità eccessive, assumo un ruolo predominante nella patogenesi e nella fisiopatologia di alcune malattie infiammatorie croniche immuno-mediate, quali l'artrite reumaotide, la spondilite anchilosante, le mellettie infiammatorie croniche intestinali (MICI), la psoriasi nonché le uveiti. Numerosi studi hanno infatti dimostrato il ruolo fondamentale del TNF nella flogosi intraoculare tanto da rilevarne aumentate concentrazioni sia nel siero che nell'umor acqueo.

Per quanto detto, il TNF rappresenta un bersaglio molecolare rilevante per lo sviluppo di farmaci contro le mallattie infiammatorie immuno mediate. L'introduzione di farmaci biotecnologici in grado di legarsi al TNF e di neutralizzarne l'attività biologica ha portato ad una vera e propria rivoluzione nella terapia medica delle malattie su base immunitaria. La classe di farmaci anti TNF-α comprende attualemente cinque molecole proteiche biotecnologiche: infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol.

Numerosi studi hanno dimostrato che tali farmaci sono in grado di inibire in maniera differente i numerosi effetti mediati dal TNF. Inoltre, le differenze nella struttura

molecolare dei farmaci anti-TNF giustificano i loro diversi profili farmacocinetici, la loro diversa attività immunigena nonché la loro efficacia terapeutica.

2.5.2 Adalimumab: caratteristiche generali

Adalimumab (Humira®; AbbVie Inc., North Chicago, IL, USA) è un anticorpo monoclonale totalmente umano appartenente alla classe delle immunoglobuline di tipo G1 (IgG1), specifico per il TNF-α umano. È costituito da 1330 aminoacidi ed ha un peso molecolare di circa 150 kDa.

Tale anticorpo è costituito da due catene pesanti (H) legate tra loro e due catene leggere (L) legate ciascuna ad una catena pesante. Nell'insime, l'organizzazione spaziale della molecola anticorpale da luogo alla formazione di una sorta di Y, dove lo stelo prende il nome di Fc e i due rami sono denominati regione Fab. Le due regioni Fab sono connesse alla regione Fc tramite una struttura intermedia, denominata "regione cerniera".

La regione Fab riconosce e lega in maniera specifica l'antigene mentre la regione Fc non lega l'antigene ma svolge funzioni specifiche grazie alla sua capacità di interagire con recettori localizzati sulla superficie della membrana plasmatica cellulare. Tali recettori sono classificati in due diversi tipi, denominati Fc-Rn e Fcγ-R e la loro attivazione porta in particolare alla fagocitosi del complesso antigene-anticorpo.

Adalimumab è in grado di legare sia sTNF che tmTNF in maniera bivalente formando così dei complessi "antigene-anticorpo" multimerici, dove molecole diverse di TNF possono essere legate dalla stessa molecola di anticorpo. Diversi studi hanno inoltre dimostrato che il complesso che si forma più comunemente è quello costituito da tre molecole di Adalimumab e tre molecole di TNF.

Il legame con il TNF ne neutralizza la funzione biologica ed impedisce l'attivazione dello specifico recettore posizionato sulla membrana cellulare. Tale meccanismo blocca quindi la via di signaling intracellulare coinvolta nel processo infiammatorio. Dopo il trattamento con Adalimumab, si registra una rapida diminuzione delle proteine di fase acuta, indici di infiammazione quali VES e PCR e delle citochine sieriche quali IL-6. Anche i livelli sierici delle metalloproteinasi della matrice (MMP-1 e MMP-3), associate a danno tissutale in corso di flogosi, risultano diminuire.

Adalimumab è oggi utilizzato nella pratica clinica per il trattamento di malattie infiammatorie, croniche e su base autoimmune, in mono somministrazione o in associazione ad altri farmaci.

Nello specifico, viene utilizzato in combinazione con il metotrexate per il trattamento di pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo quando la risposta ai farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (DMARD) risulta inadeguata. Può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza al metotrexate o quando il trattamento continuato con quest'ultimo è inappropriato

La combinazione con il metotrexate risulta efficace nel trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare attiva, nei pazienti dai due anni d'età che hanno avuto risposta inadeguata ad uno o più DMARD.

Adalimumab è indicato anche per il trattamento delle forme attive di artrite associata ad entesite, nei pazienti dai sei anni d'età che hanno avuto risposta inadeguata alle terapie convenzionali.

In generale tale farmaco trova indicazione per il trattamento di diverse patologie che non hanno mostrato una buona risposta alle terapie convenzionali; ne sono un esempio l'artrite psoriasica attiva e progressiva nonché la psoriasi cronica a placche di grado da moderato a severo, la psoriasi cronicha in bambini ed adolescenti a partire dai quattro anni d'età, l'Idrosadenite Suppuirativa (acne inversa) attiva di grado da moderato a severo in asulti e adolescenti dai dodici anni.

Adalimumab è risutato efficace nel trattamento di malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), come nel aso della malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo in pazienti adulti o pazienti pediatrici dai sei anni d'età che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato a base di corticosteroidi e/o di un immunosoppressore o nei pazienti intolleranti a tali terapie o che presentino controindicazioni.

È indicato nel trattamento della colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo in pazienti che hanno mostrato una risposta inefficace alla terapia convenzionale inclusi farmaci quali la 6-mercaptopurina (6-MP) o l'azatioprina (AZA).

In ambito oculare, fin dall'introduzione in commercio, tale anticorpo monoclonale viene utilizzato nel trattamento dell'uveite anteriore pediatrica non infettiva nei pazienti dai due anni d'età per i quali si rende necessaria una terapia diversa da quella convenzionale.

Nel Giugno del 2016 l'EMA (European Medicines Agency) e l'FDA (Food and Drug Administration) hanno approvato l'utilizzo di Adalimumab nel trattamento dell'uveite intermedia, posteriore e panuveite in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ai corticosteroidi, in pazienti che necessitano farmaci risparmiatori di corticosteroidi o nei quali il trattamento con tali farmaci è controindicato. Adalimumab rappresenta quindi il primo farmaco biologico indicato per le suddette tipologie di uveite.

La posologia e gli schemi terapeutici variano in funzione della patologia per la quale è richiesto il trattamento con Adalimumab. Il farmaco è oggi in commercio sottoforma di siringa o penna pre-riempita monodose da 0,8 mg contenente 40 mg di principio attivo.

La terapia con Adalimumab risulta controindicata qualora il paziente manifesti ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Al tempo stesso non si deve somministrare il farmaco in soggetti affetti da Tubercolosi in fase attiva nonché altre gravi infezioni come la sepsi o infezioni opportunistiche. Infatti i pazienti in trattamento con gli antagonisti del TNF sono più suscettibili allo sviluppo di infezioni; sono stati riportati casi di infezioni gravi, inclusa la sepsi, causate da batteri, micobatteri, funghi, parassiti, virus e altre infezioni opportunistiche quali listeriosi, legionellosi e pneumocistosi in pazienti trattati con Adalimumab. Al contempo i pazienti che sviluppano una nuova infezione durante la terapia con tale farmaco devono essere strettamente seguiti e sottoposti ad una completa valutazione diagnostica. In ogni caso di insorgenza di grave infezione o sepsi, la somministrazione del farmaco deve essere interrotta ed va istituita un'idonea terapia atta al controllo dell'infezione.
Sono stati inoltre riportati casi di riattivazione tubercolare nonché nuove manifestazioni della malattia, sia nella forma polmonare che extra polmonare. Pertanto prima di intraprendere la terapia con Adalimumab, tutti i pazienti devono essere esaminati per valutare la presenza del *mycobacterium*. Tale valutazione include un'accurata e dettagliata anamnesi volta ad indagare la storia pregressa di tubercolosi nonché eventuali contatti con persone affette. Vanno inoltre eseguiti esami di screening quali il test di Mantoux (ulteriormente approfondito mediante QuantiFERON-TB-Gold® in caso di positività) e radiografia toracica in tutti i pazienti candidati alla sominstrazione di Adalimumab.

In caso di diagnosi positiva di tubercolosi latente, prima di iniziare la terapia con il farmaco, deve essere istituito il trattamento profilattico anti tubercolare. Tale trattamento deve essere preso in considerazione anche in pazienti con significativi fattori di rischio per la tubercolosi nonostante gli esami diagnostici siano negativi.

In pazienti portatori cronici del virus dell'epatite B sottoposti a trattamento con antagonisti del TNF, si è verificata una riattivazione virale; alcuni casi hanno avuto esito fatale. Pertanto, prima di iniziare la somministrazione del farmaco i pazienti devono essere testati per l'infezione del virus HBV. I portatori del virus che necessitano di un trattamento con Adalimumab devono essere attentamente monitorati allo scopo di rilevare la comparsa di segni e sintomi dell'infezione attiva, anche nei mesi successivi alla sospensione della terapia. Qualora si sviluppi una riattivazione del virus HBV, la somministrazione del farmaco anti-TNF deve essere sospesa e va istituita un'efficace terapia anti virale.

L'assunzione di Adalimumab è associata ad un peggioramento dell'insufficienza cardiaca congestizia nonché ad un aumento della mortalità ad essa correlata. Pertanto tale farmaco deve esere utilizzato con cautela in pazienti affetti da insufficienza cardiaca lieve (classe I/II NYHA), mentre è controindicato in pazienti con insufficienza cardiaca moderata o severa (classe III/IV NYHA).

I farmaci anti-TNF sono stati correlati, in casi rari, con l'insorgenza o l'esacerbazione di sintomi clinici e/o evidenze radiografiche di malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale, inclusa la sclerosi multipla, la neurite ottica e malattie demielinizzanti periferiche, compresa la sindrome di Guillan-Barrè. Dal momento che sussiste una nota associazione tra l'uveite intermedia e patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale, è necessaria un'accurata valutazione neurologica in pazienti affetti da uveite intermedia prima di iniziare la terapia e ad intervalli regolari.

Studi clinici hanno inoltre dimostrato che nelle sezioni controllate con farmaci anti-TNF è stata osservata un'aumentata incidenza di neoplasie rispetto al gruppo di controllo; tuttavia i casi sono stati rari. Nello specifico, studi postmarketing hanno ripostto casi di linfomi e leucemia specialmodo in pazienti con artrite reumatoide gravemente attiva e di lunga durata. Altre neoplasie la cui incidenza è aumentata nei soggetti trattati con Adalimumab sono il linfoma epatosplenico a cellule T, neoplasia a decorso aggressivo e

prognisi infausta, e i *non-melanoma skin cancer* che richiedono quindi un'accutara valutazione dermatologica prima e durante il trattamento con antagonisti del TNF.
Sebbene in letteratura siano presenti poche informazioni sugli effetti dell'Adalimumab in gravidanza, non sono stati registrati aumenti del tasso di malformazioni neonatali. Tuttavia, a causa dell'inibizione del TNF, la somministrazione del farmaco durante la gravidanza potrebbe interferire con la normale risposta immunitaria del neonato. Adalimumab può attraversare la placenta e raggiungere il siero del feto durante la gravidanza. Poiché questi bambini sono soggetti ad maggior rischio di infezioni, si sconsiglia di intraprendere una gravidanza nel periodo del trattamento; per tanto le donne in età fertile devono considerare l'utilizzo di un adeguato metodo contraccettivo per prevenire la gravidanza e l'uso di tale metodo deve proseguire per almeno cinque mesi dopo l'ultimo trattamento con Adalimumab.
Il farmaco è escreto nel latte materno in concentrazioni molto basse (pari circa allo 0,1% del livello sierico della madre) e non si ritiene che possa avere effetti su neonati e lattanti.

2.5.3 Adalimumab nella letteratura internazionale

L'approvazione dell'Adalimumab nel il trattamento delle uveiti non infettive ha fin da subito suscitato grande interesse a livello internazionale; di grande rilievo scientifico sono i due trials clinici di fase tre, randomizzati e a doppio cieco, VISUAL-1 [(43)] e VISUAL-2. [(44)] Nello specifico, il VISUAL-1 ha coinvolto 217 pazienti con uveite non infettiva, intermedia, posteriore o panuveite in fase attiva nonostante l'uso di prednisone (10-60 mg/die) per almeno due settimane prima dell'inizio dello studio mentre il VISUAL-2 ha arruolato 226 pazienti con malattia non attiva ed almeno una riacutizzazione nei 18 mesi precedenti. In emtrambi gli studi Adalimumab è stato confrontato con placebo alla dose di 80 mg sottocute alla settimana 0, 40 mg alla settimana 1 e successivamente 40 mg ogni due settimane per 80 settimane. I pazienti all'arruolamento assumevano uno steroide che veniva progressivamente ridotto a partire dalla settimana 2 e sospeso entro la settimana 15 (VISUAL-1) e dalla settimana 2 con sospensione entro la settimana 10 (VISUAL-2). In entrambi gli studi gli esiti primari erano misurati sia come il tempo (come mediana) al fallimento della terapia sia come la percentuale dei pazienti in fallimento. Il fallimento era definito dalla comparsa di nuove lesioni infiammatorie, dal peggioramento dell'acuità

visiva o dal non miglioramento o peggioramento degli score che valutano l'attività di malattia e quindi la presenza di cellule nonché il flare in camera anteriore e l'haze vitreale. I risultati hanno dimostrato che Adalimumab ha aumentato significativamente il tempo mediano al fallimento del 50% nei pazienti con uveite attiva mentre nei pazienti con malattia controllata da glucocorticoidi l'aumento è stato del 43%. I fallimenti si sono verificati nel 55% dei pazienti trattati con Adalimumab con malattia attiva e nel 39% dei soggetti con uveite non attiva.

L'efficacia del farmaco sull'acuità visiva è risultata però piuttosto modesta anche se statisticamente significativa (0,07 LogMAR con p=0,003); va tuttavia tenuta in considerazione la possibile presenza di un danno strutturale irreversibile che possa aver interferito con i risultati.

Il profilo di sicurezza è risultato sovrapponibile a quello già noto per Adalimumab.

Anche il trial clinico di fase 3 VISUAL-3 [45] ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'Adalimumab nella pratica clinica. Sono quindi stati arruolati 371 pazienti, 242 dei quali (65%) con uveite attiva; lo studio ha dimostrato un miglioramento del quadro infiammatorio oculare con raggiungimento di quiescenza nel 60% dei casi. Le lesioni infiammatorie, la cellularità in camera anteriore e l'haze vitreale presenti all'ingresso dello studio si sono ridotti; sono invece rimasti stabili nei pazienti con forma inattiva di malattia. L'acutezza visiva, rivalutata alla 78esima settimana, è aumentata (da 0,27 a 0,14 LogMAR) nei pazienti con flogosi attiva ed è rimasta stabile nei pazienti inattivi. La dose giornaliera di corticosteroidi somministrati è diminuita da 13,6 mg a 2,6 mg.

Una metanalisi condotta da Ming e colleghi [46] ha sintetizzato le principali evidenze scientifiche riguardanti l'efficacia e la sicurezza dell'Adalimumab nel trattamento delle uveiti non infettive. Nel dettaglio, sono stati inclusi nell'analisi 3 trials clinici randomizzati e 20 non randomizzati; gli studi erano condotti su pazienti affetti da uveiti non infettive trattati con farmaci steroidei ed immunosoppressivi per almeno 3 mesi e senza evidenti segni di efficacia clinica. Gli studi in questione erano stati effettuati sulla base dei criteri classificativi e diagnostici SUN, erano formati da almeno cinque pazienti e prevedevano un priodo minimo di follow up di almeno tre mesi.

Uno dei principali parametri valutati era il controllo dell'infiammazione che, in accordo ai parametri SUN, è stato definito come diminuzione delle cellule in camerea anteriore o

dell'haze vitreale di almeno due livelli. Tra tutti, 18 studi hanno mostrato un buon controllo della flogosi; nello specifico, gli studi con un follow up inferiore a 6 mesi mostravano un buon controllo flogistico nel 74% dei casi mentre quelli basati su un follow up maggiore o uguale a 12 mesi si attestavano al 79%.
Dei 23 studi in analisi, 10 riportavano informazioni sulle variazioni dell'acuità visiva. Un miglioramento di 3 o più linee è stato riscontrato nel 41,3% dei casi mentre l'acuità è rimasta stabile o migliorata nell'88% dei casi.
In 9 studi è stato possibile ricavare informazioni sulle variazioni della terapia corticosteroidea. Il 48,8% dei pazienti (40 su 82) hanno interrotto la terapia steroidea. Inoltre, in 6 studi è stata registrata una diminuzione del dosaggio in 91 dei 111 pazienti, con una riduzione media della dose del 90%, cioè da 31 a 3 mg.
Per ultimo, 17 studi hanno valutato il profilo di sicurezza dell'Adalimumab. Il 30,6% dei pazienti (30) hanno riportato effetti collaterali, sebbene nella maggiorparte dei casi tali effetti erano definiti come non rilevanti e per lo più associati a reazioni allergiche nel sito d'iniezione. Nei tre trials randomizzati l'incidenza degli effetti collaterali, sia gravi che non, era maggiore nei gruppi trattati con Adalimumab rispetto a quelli trattati con il placebo.

Un altro parametro utile nel valutare l'efficacia di Adalimumab nel controllo della flogosi intraoculare è rappresentato dallo spessore maculare, nonché dalla sua variazione. Di fatti, le citochine e i fattori di crescita associate allo stato infiammatorio sono responsabili dell'aumentata permeabilità dei vasi retinici con conseguente fuoriuscita di fluidi che esita in un aumento dello spessore maculare.
Diversi studi in letteratura hanno riportato una diminuzione di tale spessore; ad esempio Lejoyeux e colleghi [47], nei 12 pazienti a cui era stato somministrato Adalimumab, hanno riportato una riduzione di 61 μm dello spessore maculare a 6 mesi dall'inizio della somministrazione e una riduzione di 66 μm dopo 24 mesi.
Fabiani et al [48], nel loro studio condotto su 40 pazienti affetti da uveite associata a Malattia di Behçet, oltre ad un miglioramento dell'acuità visiva e alla scomparsa di evidenti segni di vasculite nei pazienti che ne erano affetti, hanno evidenziato una dimunuzione dello spessore maculare pari a 27,27 ± 42,8 μm dopo 12 mesi.

Risultati simili sono stati riportati da Moll-Udina et al [49] che hanno osservato una diminuzione dello spessore da 311,1 μm a 265 μm ma anche da Steeples e colleghi [50] che hanno somministrato Adalimumab in tre pazienti affetti da corioretinopatia Birdshot nei quali è stato dimostrato un blocco del processo infiammatorio e la riduzione dello spessore maculare da 327 ± 112,7 μm a 256,2 ± 39,7 μm a 12 mesi.

CAPITOLO III

MATERIALI E METODI

3.1 Scopo dello studio

L'infiammazione intraoculare rappresenta l'elemento comune a tutte le forme di uveiti nonché il principale bersaglio terapeutico. Le classi di farmaci oggi maggiormente utilizzate nella pratica clinica sono rappresentate dagli antinfiammatori corticosteroidei e dai farmaci immunomodulatori che vengono somministrati singolarmente o in combinazione a seconda dell'entità del processo flogistico nonché della sua localizzazione. Dopo la sua approvazione per il trattamento delle uveiti intermedie, posteriori o panuveiti non responsive al trattamento convenzionale, Adalimuab, inibitore del TNF, è stato introdotto nella pratica clinica.

Questo studio si pone l'obiettivo di valutare l'infiammazione oculare e di osservare le variazioni architetturali che coinvolgono la retina e la coroide dopo la somministrazione dell'anti-TNF

Nello specifico l'obiettivo principale è rappresentato dal controllo della flogosi intraoculare, definito come riduzione o assenza di cellule in camera anteriore e nel vitreo, in accordo ai criteri SUN nonché come diminuzione dell'edema maculare associato all'uveite.

Gli obiettivi secondari includono un'analisi completa dei principali fenomeni strutturali e funzionali associati al processo infiammatorio. Viene infatti valutata l'evoluzione dello spessore maculare medio (MMT) e dello spessore coroideale subfoveale (SCT) nell'area centrale di 1mm, misurati attraverso la tomografia a coerenza ottica.

Mediante l'utilizzo dell'angiografia alla fluoresceina sodica e al verde di indocianina si ricercano eventuali vasculiti, papilledema e neovascolarizzazioni e se ne studiano la regressione in risposta alla terapia.

Si valutano inoltre cambiamenti nell'acutezza visiva nonché i principali effetti collaterali associati alla somministrazione dell'Adalimumab.

3.2 Materiale e metodi

Lo studio – retrospettivo, monocentrico e osservazionale – è stato condotto nella Clinica Oculistica degli Ospedali Riuniti di Ancona. Nello specifico, sono stati arruolati 35 occhi di 18 pazienti affetti da uveiti non infettive e trattati con Adalimumab nell'arco temporale compreso tra Gennaio 2017 ed Ottobre 2019. Tra i criteri di inclusione figurano la presenza di uveite intermedia, posteriore o panuveite ad eziologia non infettiva, forme di malattia in fase attiva nonché scarsa efficacia della terapia convenzionale a base di corticosteroidi e immunomodulatori; anche la controindicazione alla terapia steroidea protatta nel tempo rappresenta un parametro d'inclusione

D'altra parte, sono stati esclusi dallo studio pazienti portatori di gravi infezioni in fase attiva, tra cui quelle sostenute dal *Mycobacterium Tubercolosis* o dal HBV. Altri criteri di esclusione sono rappresentati dalla presenza di insufficienza cardiaca congestizia in fase moderata o grave e da neoplasie in atto, controindicazioni assolute alla terapia con Adalimumab.

Prima dell'inizio dello studio è stata effettuata un'accurata indagine volta ad ottenere informazioni demografiche quali età e genere, l'anamnesi patologica remota e prossima così da facilitare l'inquadramento diagnostico di ciascun paziente nonché una dettagliata anamnesi farmacologica per indagare la precedente o concomitante assunzione di altri farmaci immunosoppressori.

Analizzando le caratteristiche dei partecipanti allo studio, 14 dei 18 pazienti (78%) erano uomini e 4 (22%) donne. L'età media era di 39 ± 13,40 anni.

Le uveiti sono state classificate in accordo ai criteri SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature): tutti i pazienti erano affetti da uveiti croniche intermedie, posteriori o panuveite. Nello specifico, 17 pazienti (99,44%) presentavano un' uveite bilaterale; 2 pazienti (11,11%) erano affetti da uveite secondaria ad artrite psoriasica, 10 pazienti (55%) da Malattia di Behçet e in 3 pazienti (30%) l'uveite era associata ad una sindrome da "overlap". In 3 (16,66%) pazienti è stata diagnosticata una pars planite e nei 3 pazienti restanti sono state individuate altre cause di infiammazione intraoculare quale corioretinopatia di tipo Birdshot, sarcoidosi e flogosi non altrimenti specificata.

Tutti i pazienti erano stati trattati senza alcun successo con farmaci immunosoppressori o corticosteroidi prima del trattamento con Adalimumab. Tali caratteristiche sono riassunte nella Tabella 3.1.

Tabella 3.1 Dati clinici dei pazienti arruolati

Pz.	Eziologia	Classificazione	Uni/bilaterale	Precedenti trattamenti	Trattamenti attuali	
					Farmaci in aggiunta all'Anti-TNF	Steroidi giornalieri >10 mg
1	AP	Posteriore	Bilaterale	Etanercept	no	no
2	AP	Panuveite	Bilaterale	Prednisone,MTX	MTX	no
3	Behçet	Posteriore	Unilaterale	Prednisone,AZA	Prednisone	no
4	Behçet	Posteriore	Bilaterale	Prednisone,AZA	Prednisone	si
5	Behçet	Posteriore	Bilaterale	Prednisone,AZA	Prednisone	si
6	Behçet	Posteriore	Bilaterale	Prednisone,AZA	Prednisone	si
7	Behçet	Panuveite	Bilaterale	Prednisone,AZA	AZA	no
8	Behçet	Panuveite	Bilaterale	Prednisone,MTX	Prednisone,MTX	si
9	Behçet	Panuveite	Bilaterale	Prednisone,AZA	Prednisone	no
10	Behçet+ AR	Panuveite	Bilaterale	Prednisone,AZA	AZA	no
11	Coroidite multifocale	Posteriore	Bilaterale	Prednisone,AZA	AZA	no
12	Behçet, SLE	Posteriore	Bilaterale	AZA,Idrossiclorochina	AZA	no
13	Birdshot	Panuveite	Bilaterale	Prednisone,AZA	AZA	no
14	Panuveite	Panuveite	Bilaterale	Prednisone	Prednisone	no
15	Pars planite	Intermedia	Bilaterale	Prednisone,CSA	CSA	no
16	Pars planite	Intermedia	Bilaterale	Prednisone,CSA	Prednisone	no
17	Pars planite	Intermedia	Bilaterale	Prednisone,ASA,CSA	CSA	no
18	Sarcoidosi	Panuveite	Bilaterale	Prednisone,AZA	Prednisone	no

AP: artite psoriasica; AR: artrite reumatoide; AZA: azatioprina; CSA: ciclosporina A; MTX: metotrexate

Prima della somministrazione di Adalimumab, ciascun paziente è stato sottoposto ad un esame clinico completo nonché a test di laboratorio quali emocromo con formula leucocitaria, elettroforesi delle proteine sieriche e proteina C reattiva (PCR) così da escludere una possibile uveite ad eziologia infetiva. Al tempo stesso è stata studiata la funzionalità epatica attraverso il dosaggio delle transaminasi (AST e ALT) che può essere depressa dalla somministrazione del farmaco e sono stati effettuati degli screening sierologici per infezioni epatiche; è stata inoltre ricercata la possibile infezione tubercolare mediante test QuantiFERON-TB-Gold® ed RX torace; come precedentemente sottolineato, l'infezione epatica sostenuta da HBV e l'infezione tubercolare rappresentano delle controindicazione alla somministrazione degli antagonisti del TNF.

Per ciascun paziente è stata effettuata una valutazione dell'acutezza visiva mediante tavola di Snellen ed espressa sottoforma di LogMar (Logarithm of the Minimum Angle of Resolution) nonché una misurazione della pressione intraoculare (IOP) mediante tonometro ad appianazione.
I partecipanti sono stati sottoposti ad accurato esame biomicroscopico per mezzo di una lampada a fessura cosi da valutare le caratteristiche della camera anteriore e del fondo oculare.
Sono state raccolte scansioni OCT mediante il sistema Heidelber Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) usando la funzione "follow-up". Questa funzione permette la rilevazione automatica delle precedenti scansioni dello stesso paziente, che vengono poi utilizzate dal software per effettuare le successive acquisizioni così da poter confrontare i parametri ottenuti nel corso dei vari follow-up.
Mediante l'angiografia alla fluoresceina sodica (Heidelberg Retina Angiograph 2 (HRA2); Heidelber Engineering, Heidelberg, Germany) e l'angiografia al verde di indocianina è stata valutata la presenza di vasculiti, papilledema e neovascolarizzazioni coroideali su base infiammatoria.
Tutti questi parametri sono stati registrati all'avvio dello studio e durante i successivi follow-up dopo 3 mesi (3M), 6 mesi (6M), 9 mesi (9M), 12 mesi (12M) e, in alcuni casi, oltre i 12 mesi (>12M). La durata media del follow-up è stata di 22 ± 8 mesi (minimo 12 mesi, massimo 34 mesi)

Lo schema posologico prevedeva la somministrazione di 40 mg di Adalimumab sottocute ogni 2 settimane dopo una dose iniziale di 80 mg.

L'analisi statistica è stata eseguita mediante il software Statistical Packaage for Social Sciences (SPSS, versione 22.0, IBM, Armonk, NY, USA). Grazie alla funzione "select cases" è stato scelto in maniera casuale un occhio per ciascun paziente.
Le variabili qualitative sono state espresse come frequenze e percentuali; le variabili quantitative sono state espresse utilizzando media e deviazione standard (SD). Mediana e IQR (differenza interquartile) sono state utilizzate nella descrizione delle vasculiti, espresse in numero dei quadranti coinvolti, e nella descrizione dello spessore maculare e coroideale, espresso in micron.
La valutazione di multiple variabili dipendenti è stata effettuata mediante il test di Friedman e mediante analisi post-hoc con il test dei segni per ranghi di Wilcoxon; è stata inoltre applicata la correzione di Bonferroni.
Il p-value viene considerato come statisticamente significativo se inferiore o uguale a 0,01.

CAPITOLO IV

RISULTATI

4.1 Obiettivo principale: controllo dell'infiammazione intraoculare

Dopo la somministrazione di Adalimumab, 15 pazienti (83,3%) hanno mostrato un buon controllo dell'infiammazione intraoculare; il follow-up finale (12M) ha infatti riscontrato assenza o riduzione dell'attività infiammatoria in accordo ai criteri SUN, nonché una riduzione del processo flogistico nel polo posteriore, rappresentato da un miglioramento dell'edema maculare e delle vasculiti retiniche.

Nello specifico 7 pazienti (38,9%) hanno mostrato una riduzione del *flare* in camera anteriore, 8 pazienti (44,4%) una riduzione delle cellule localizzate nella camera anteriore e in 8 pazienti (44,4%) è stato riscontrato un miglioramento nel *haze vitreale*.

In accordo alle definizioni SUN, è stato quindi raggiunto lo stato di "inattività" in 14 pazienti ed un paziente ha riportato un miglioramento di malattia. (Tabella 4.1)

Al contrario, 3 pazienti (16,7%) non hanno raggiunto l'obiettivo primario: in 2 di questi sono insorti effetti collaterali che hanno portato all'interruzione della terapia (è stato infatti riscontrato un peggioramento dell'haze vitreale in accordo ai criteri SUN) e in terzo paziente non è stato possibile dimostrare un completo spegnimento del processo infiammatorio. Difatti, nonostante una riduzione della cellularità vitreale, l'edema maculare era ancora presente.

Tabella 4.1 Valutazioni dei pazienti secondo i criteri SUN

Flare in camera anteriore		**1+**	**2+**	**3+**	**4+**	
M0	Pazienti (n=8)	7	1	-	-	
M12	Pazienti (n=1)	1	-	-	-	
Cellule in camera anteriore		**0,5+**	**1+**	**2+**	**3+**	**4+**
M0	Pazienti (n=8)	3	4	1	-	-
M12	Pazienti (n=1)	1	-	-	-	-

Haze vitreale		1	2	3	4	5
M0	Pazienti (n=9)	1	4	4	-	-
M12	Pazienti (n=4)	3	-	1	-	-

4.2 Obiettivi secondari

Dopo l'inizio della terapia con l'inibitore del TNF, è stata riscontrata una progressiva diminuzione dello spessore maculare da una mediana di 229,75 μm al tempo M0 a 212,75 μm a M3, 209,5 μm a M6 e 213 μm a M12. In definitiva vi è stata una riduzione del 7,29% nell'occhio in esame e del 15,47% in quello controlaterale (Tabella 4.2).

È stato inoltre osservata una riduzione dello spessore coroideale da una mediana di 236,0 μm all'inizio dell'osservazione (M0) a 223,5 μm a M3, 208,75 μm a M6 e 208,75 μm a M12, quindi una riduzione complessiva dell'11,54% (Tabella 4.2).
In un paziente sono state rilevate piege coroideali ad M0, significativamente ridotte a 3 mesi dall'inizio della terapia (M3).

Tabella 4.2 Spessore coroideale, spessore maculare e vasculiti

	M0	M3	M6	M9	M12	M>12
Spessore coroideale (μm) - mediana	236,0	223,5	208,75	223,5	208,75	208,75
IQR	260 302	263,0 338,75	257,7 305,75	251,5 296	236,5 286,25	238,5 288,5
Friedman Test	0,07					
p-value (Wilcoxon)	0,01					
Spessore maculare (μm) - mediana	229,75	212,75	209,5	218,75	213	197,25
IQR	247 389	234,5 279	236 284,75	238 286,75	239,5 279,5	239,5 279,5
Friedman test	0,035					
p-value (Wilcoxon)	0,07					

Vasculiti (n quadranti)- mediana	0	0	0	0	0	0
IQR	0 4	0 1,75	0 1	0 1	0 0,75	0 0
Friedman test	<0,001					
p-value (Wilcoxon + Bonferroni)	0,04	0,01	0,01	0,01	0,01	

L'esame del visus effettuato all'ingresso dei pazienti nello studio e successivamente a cadenza periodica, ha rivelato un significativo aumento dell'acutezza visiva espresso sottoforma di LogMar. Nel dettaglio si è registrato un miglioramento da 0,51 ± 0,6 a M0 a 0,24 ± 0,5 a M>12; il p-value è di 0,01.

La Tab 4.3 mostra le variazioni dei principali reperti associati al processo infiammatorio e riscontrati mediante l'esame oculare, l'OCT e la FA.

Tabella 4.3 Altri reperti

	M0	**M>12**
BCVA (LogMAR)		
media	0,51	0,24
DS	0,6	0,5
ERM		
n	4	5
%	22,22	27,78
Spots		
n	4	2
%	22,22	11,11
Papillite		
n	4	2
%	22,22	11,11
Vitreite		
n	9	4
%	50,00	22,22

Le immagini che seguono derivano dall'esame fluorangiografico di uno dei pazienti arruolati nello studio e affetto da uveite associata a Malattia di Behçet. Nello specifico, vengono individuati i principali segni peculiari di flogosi intraoculare al tempo M0 (Figura 4.1) e ne viene studiata l'evoluzione a 12 mesi (M12) dalla somministrazione di Adalimumab (Figura 4.2)

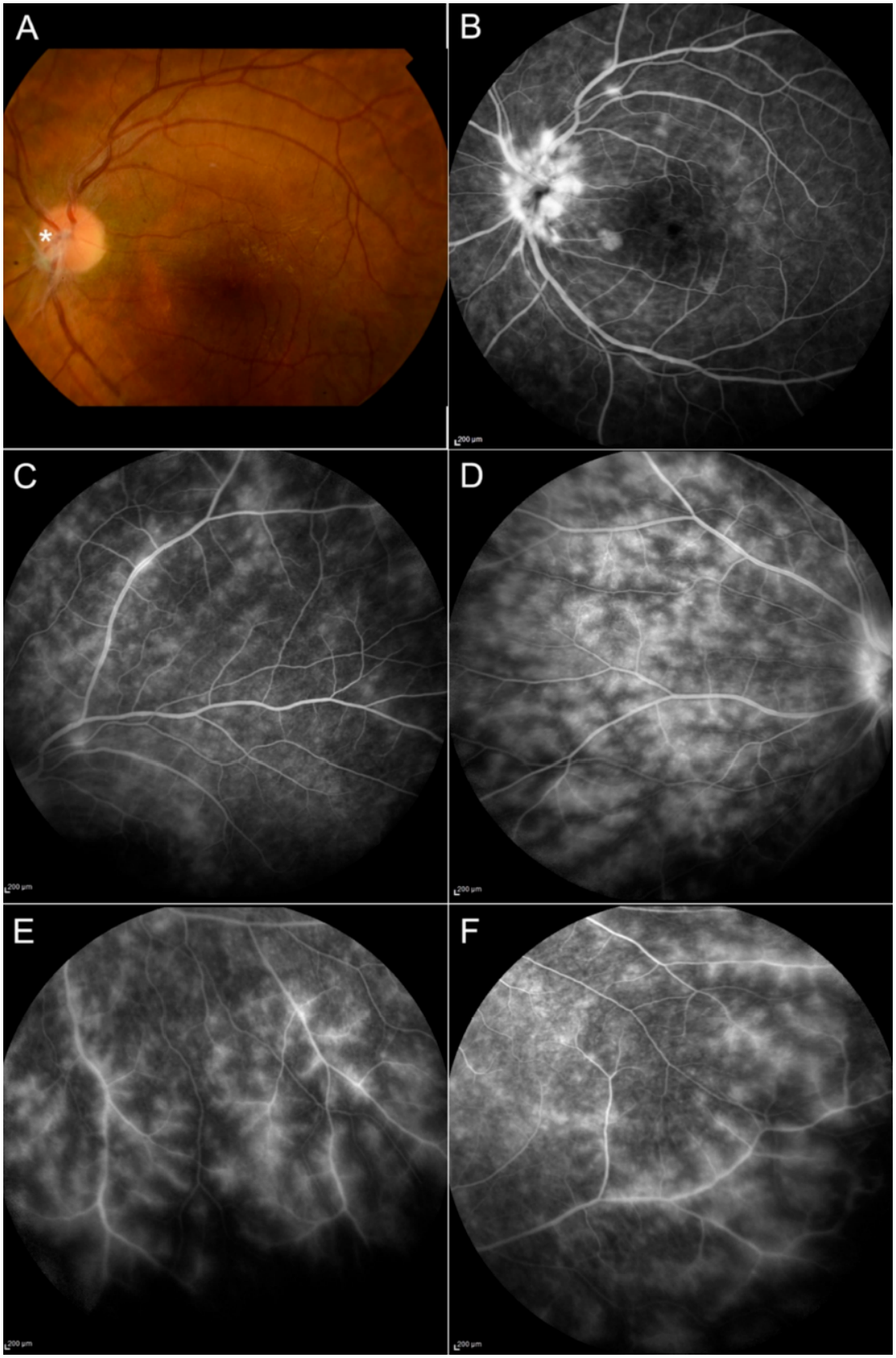


Figura 4.1 Uveite associata a Malattia di Behçet a M0

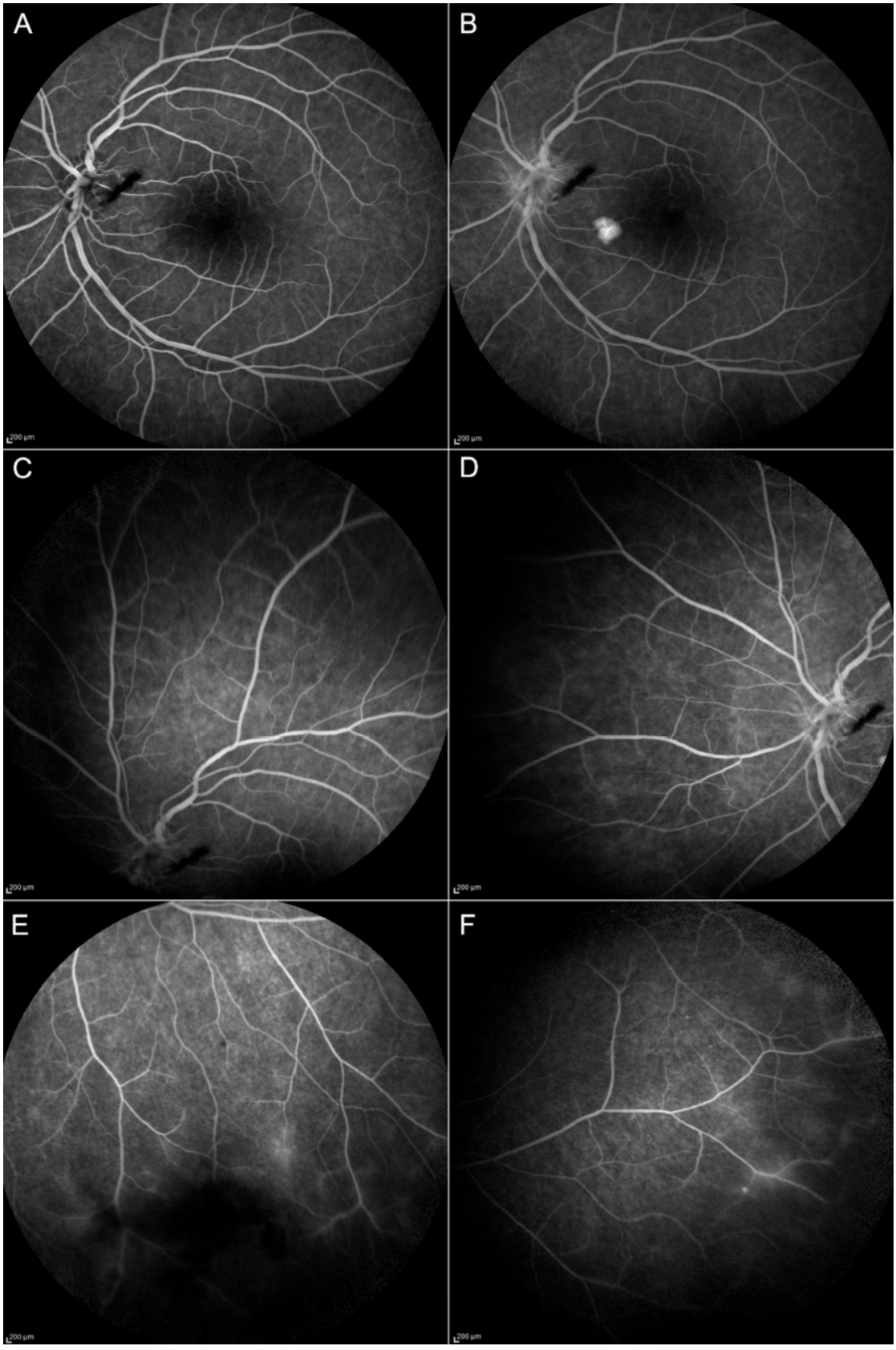


Figura 4.2 Uveite associata a Malattia di Behçet a M12

Prima della somministrazione dell'antagonista del TNF (Figura 4.1), l'indagine fluorangiografica mostra evidenti segni di vasculite attiva localizzati nel polo posteriore (A-B) e nelle porzioni periferiche della retina (C-F) dove è possibile evidenziare la presenza di aree ischemiche. Le zone di iperfluorescenza nell'immagine B rappresentano i segni della papillite. Inoltre nell'immagine del fundus (A) vengono riscontrati vasi retinici ialinizzati nonché la presenza di una membrana epiretinica a livello maculare.
La Figura 4.2, acquisita a 12 mesi dalla somministrazione di Adalimumab, mostra un generale miglioramento del quadro infiammatorio. Tuttavia, le alterazioni della barriera emato retinica, specialmente nel polo posteriore, sono ancora evidenti allo studio fluorangiografico, sia in fase precoce (A) che in fase tardiva (B).
Se comparate con lo stesso esame effettuato a M0, le vasculiti periferiche (C-F) e l'infiammazione del disco ottico (A-B) mostrano una chiara riduzione sebbene possano ancora essere apprezzate nelle porzioni periferiche della retina, sia nel settore inferiore (E) che in quello temporale (F).

L'immagine che segue (Figura 4.3) rappresenta una scansione OCT di un altro paziente arruolato nello studio. Nel dettaglio, al tempo M0 (A) si evidenzia la presenza di infiammazione vitreale (vitreite) associata a multipli spots iperreflettivi (indicati dalle frecce) che hanno mostrato un'attenuazione già al primo mese dopo la somministrazione del farmaco. (B-D) mostrano lo stesso paziente, rispettivamente a M3 e M6, e sono apprezzabili ulteriori miglioramenti sebbene gli spots non siano del tutto scomparsi.
Gli spots iperreflettivi rappresentano degli aggregati di cellule microgliali attivate e possono essere considerati un preciso marker di risposta neuroinfiammatoria nella retina. Tali spots potrebbero riflettere le alterazioni microvascolari associate all'infiammazione uveitica.

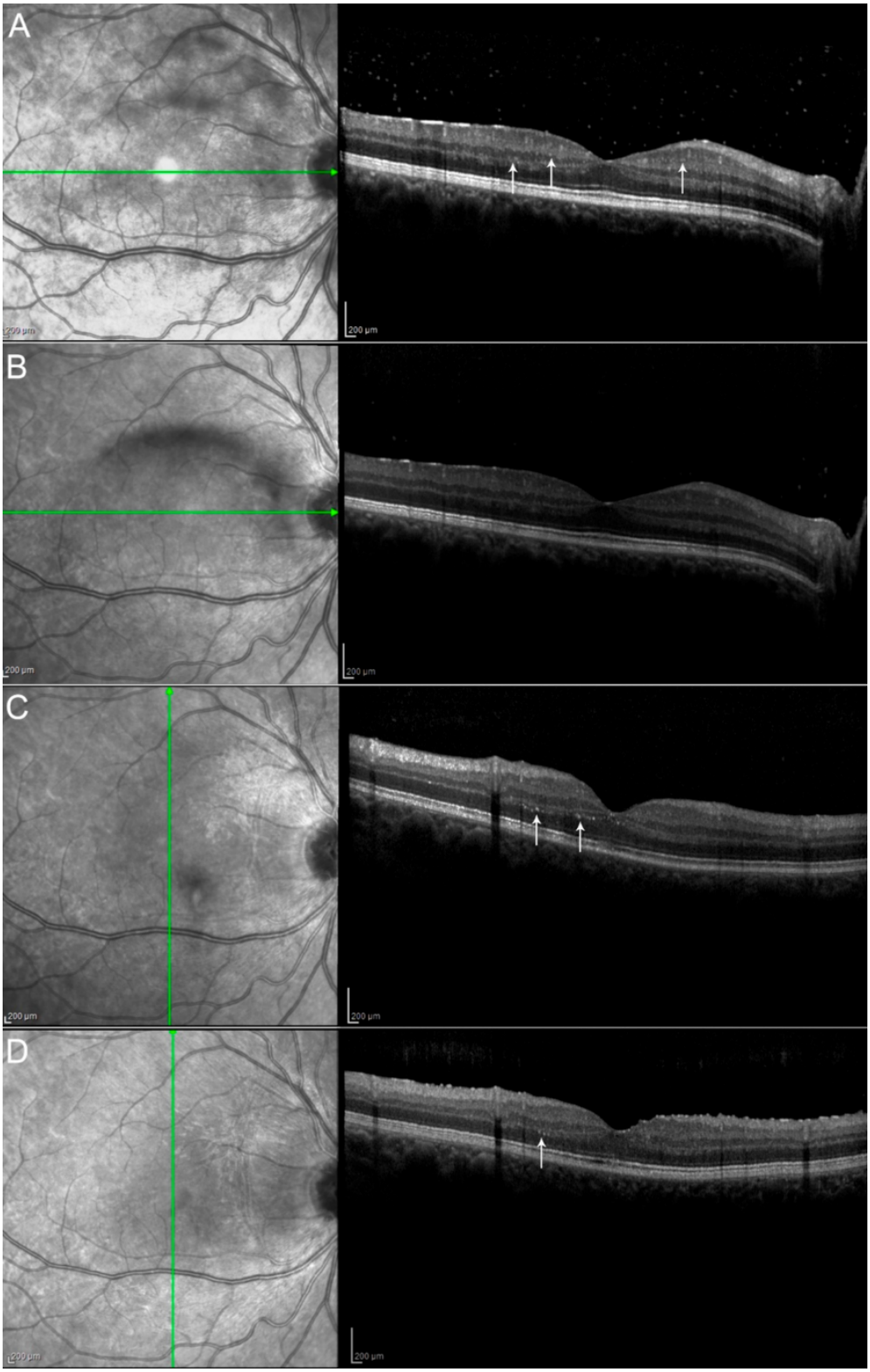


Figura 4.3 Scansione OCT

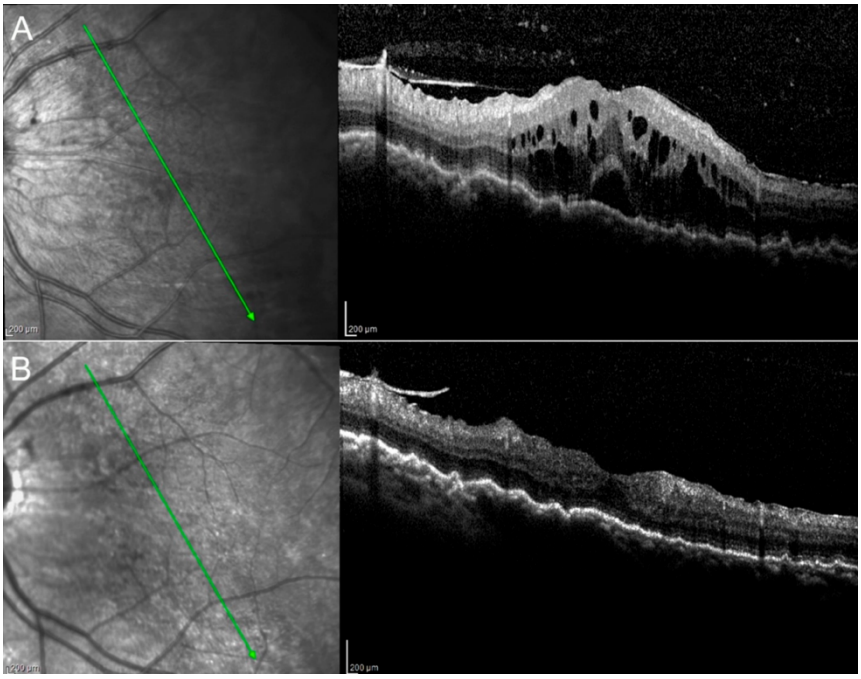


Figura 4.4 Retinopatia Birdshot. L'immagine (A) mostra la presenza di edema maculare a pieghe coroideali che diminuiscono ad M3 (B). Anche la vireite (A) si risolve a M3 (B).

Lo studio ha inoltre valutato la variazione delle terapie locali e sistemiche. Nel dettaglio, nella maggiorparte dei pazienti la terapia immunosoppressiva è stata ridotta o del tutto abbandonata durante la somministrazione dell'anti-TNF.
La terapia corticosteroidea è stata completamente interrotta in 7 pazienti (38,8%), mentre 4 pazienti hanno continuato il trattamento con dosi giornaliere di prednisone superiori a 10 mg e in 9 pazienti è stato necessario implementare la terapia steroidea.
In relazione ad altri trattamenti immunosoppressivi, in 9 pazienti la somministrazione di Adalimumab è stata associata ad immunomodulatori quali metotrexate, ciclosporina A o azatioprina. (Tabella 3.1)

Sono stati inoltre annotati gli effetti collaterali riportati dai pazienti. Nell'11,1% dei pazienti (n=2) si sono verificati effetti collaterali che hanno imposto l'interruzione del trattamento: un paziente ha dichiarato la comparsa di diplopia dopo 14 mesi dall'inizio dello studio mentre nell'altro paziente è stato riscontrato un peggioramento dell'infiammazione e dell'opacità vitreale dopo 15 mesi.
Inoltre, 2 pazienti hanno riportato dolore nel sito di iniezione di Adalimumab ed un paziente ha manifestato disfuzione erettile.

CAPITOLO V

DISCUSSIONE

Lo studio ha dimostrato che la terapia anti-TNF con Adalimumab ha portato ad un efficace e duraturo controllo dell'infiammazione intraoculare nel'83,3% dei pazienti a 12 mesi dall'inizio (M12). In accordo ai criteri SUN, il flare e le cellule in camera anteriore e l'haze vitreale sono diminuiti in maniera consistente.

Inoltre la terapia con Adalimumab si è rivelata efficace nel trattamento dell'edema maculare tanto da mostrare una riduzione dello spessore maculare ad ogni visita di controllo. In dettaglio, è stata documentata una diminuzione dello spessore maculare del 7,29% a M12 nell'occhio in esame e del 15,47% in quello controlaterale. Tali dati risultano in linea con il ruolo chiave del TNF nella regiolazione dei livelli oculari di numerose citochine coinvolte nel processo infiammatorio, quali VEGF, TGF-beta, angiotensina II, IL-1, IL-6 e IL-8 che sono responsabili dello sviluppo dell'edema maculare nonché di neovascolarizzazioni coroideali su base flogistica.

In parallello al controllo dell'infiammazione, è stato registrato un chiaro e netto miglioramento dell'acutezza visiva (BCVA, Best Corrected Visual Acuity), grazie alla riduzione dello spessore maculare e della vitreite. Questo rappresenta un risultato fondamentale per il paziente dal momento che una buona acutezza visiva è sinonimo di una migliore qualità di vita.

Dallo studio è inoltre emersa un'alta aderenza alla terapia dal momento che, considerata la modalità di somministrazione di Adalimumab, l'assunzione di dosi errate era del tutto improbabile. Tale aspetto ha giocato un ruolo fonadmentale nel raggiungimento degli obiettivi prefissati.

Un altro parametro importante valutano nello studio è stato lo spessore coroideale: è stata evidenziata una riduzione significativa, da una mediana di 236 μm a M0, a 208,75 μm a M>12. Dal momento che la circolazione coroideale deriva dalla circolazione sistemica, l'occhio potrebbe divenire una finestra attraverso la quale studiare l'intero organismo e valutare le modificazioni vascolari associate a malattie sistemiche. [51]

Durante la fase attiva di malattia, la vasodilatazione indotta dal processo infiammatori è responsabile di un aumento dello spessore coroideale; tale fenomeno, associato

all'alterazione della barriera emato-retinica esterna, potrebbe essere utile a spiegare l'incremento dello spessore maculare, a causa di un aumento dell'idratazione maculare anche in assenza di evidenti segni di edema maculare. [52]

Inoltre, anche la circolazione retinica (che mostra un'origine embriologica comune alla circolazione cerebrale) deve essere studiata in questi pazienti; qualora si evidenziano delle anomalie vascolari retiniche, è consigliata l'esecuzione di una RM con m.d.c atta a studiare il sistema nervoso centrale.

Mediante l'angiografia con fluoresceina sodica sono stati riscontrati segni di papillite in 4 occhi al tempo zero M0, riscontrati ulteriormente in un paziente al termine del follow-up a causa di un'altereazione cronica e permanente della barriera emato oculare esterna.

È stata registrata una significativa diminuzione delle vasculiti nei quattro quadranti retinici da M0 a M>12 con un p-value di 0,01.

Le scansioni effettuate attraverso la tomografia a coerenza ottica hanno rilevato la presenza di membrane epiretiniche in 4 occhi (22,22%) a M0; questo rende propensi nell'ipotizzare che la riduzione dello spessore maculare indotta dall'anti-TNF possa essere stato sottostimato a causa della trazione maculare.

La presenza di spots iperreflettivi è stata interpretata come risposta microgliale agli stimoli infiammatori e rappresenterebbe quindi un segno di malattia in fase attiva sebbene, ad oggi, tali alterazione non siano state mai descritte nella malattia uveitica; al contrario, la neuroinfiammazione degli strati retinici rappresenta un reperto di comune riscontro in patologie quali diabete, occlusioni venosere retiniche e degenerazione maculare legata all'età.

La sospensione della terapia corticosteroidea rappresenta un'importante esigenza nei pazienti affetti da infiammazione oculare, dal momento che, sebbene il controllo della flogosi possa essere ottenuto mediante la somministrazione di basse dosi di prednisone, gli effetti collaterali associati a tali farmaci persistono nel tempo. Nel nostro studio è stata registrata una definitiva interruzione della terapia steroidea nel 38,8% dei pazienti.

In letteratura è stata segnalata la comparsa di anticorpi anti-Adalimumab [53], con conseguente riduzione della risposta dei pazienti al trattamento; tale evento giustifica quindi l'aggiunta di un ulteriore farmaco immunomodulatore oltre all'anti-TNF così da ridurre la formazione di anticorpi e contribuisce al blocco dei pathways infiammatori in maniera sinergica con Adalimumab, anche a dosaggi subottimali.

Inoltre nei pazienti affetti da Malattia di Behçet è stato volutamente scelto di non somministrare ciclosporina come ulteriore immunomodulatore, dal momento che tale farmaco potrebbe essere associato ad un aumentato rischio di coinvolgimento neurologico.

I farmaci anti-TNF possono potenzialmente indurre importanti effetti collaterali, quali infezioni virali e batteriche, gravi reazioni anafilattiche, malattie neurologiche demielinizzanti e sviluppo di nuove neoplasie, specialmente ematologiche.

Nel nostro studio 2 pazienti (11,1%) hanno manifestato eventi avversi tali da rendere necessaria l'interruzione del trattamento; in maniera analoga, la terapia con Adalimumab è stata sospesa nel 9,5% dei pazienti (n=2) nello studio di Mercier Ad ed altri. [54]

Tuttavia, questo potrebbe essere considerato come un buon tasso se comparato ad altri studi sull'efficacia di altri antagonisti del TNF nel trattamento delle uveiti; nello specifico hanno riportato effetti collaterali il 19,3% dei pazienti nello studio di Kruh et al [55], e il 19,4% dei pazienti nello studio condotto da Suhler et al. [56]

I principali limiti riscontrati nello studio sono rappresentati dalla sua natura retrospettiva nonché dal limitato numero di pazienti arruolati, essendo uno studio monocentrico.

In conclusione lo studio ha confermato l'efficacia e la sicurezza di Adalimumab nel controllo dell'infiammazione intraoculare nelle uveiti non infettive e, in particolare, nelle forme resistenti ad altre terapie quali quella steroidea e quella immunosoppressiva. In aggiunta, la riduzione o la sospensione di tali farmaci ha rappresentato un ulteriore beneficio.

Aadalimumab è risultato efficace anche nella gestione e nella riduzione delle principali alterazioni morfo-funzionali associate al processo flogistico.

Il miglioramento dell'acutezza visiva e la riduzione della terapia corticosteroidea rappresentano dei benefici aggiuntivi nel trattamento a lungo termine di questi pazienti.

Per tali ragioni, sarebbe interessante valutare l'efficacia di tale terapia con Adalimumab in una piu ampia corte di pazienti.

RINGRAZIAMENTI

Al Prof. Cesare Mariotti che mi ha dato la possibilità di prendere parte a questo studio e mi ha introdotto e guidato nel mondo dell'Oftalmologia

Ai Dott.ri Vittorio Pirani e Paolo Pelliccioni che mi hanno aiutato nella realizzazione dell' elaborato e mi hanno seguito nell'ambulatorio di Immunologia Oculare permettendomi di muovere i primi passi concreti nella pratica professionale.

Ai miei genitori che mi hanno permesso di intraprendere questo lungo percorso iniziato sei anni fa; sono stati per me, insieme ai miei amici, un appiglio nei momenti di difficoltà e un supporto essenziale per il raggiungimento di questo grande obiettivo.

BIBLIOGRAFIA

1. The structural basis of the blood ocular barriers. G., Raviola. 1997, Exp Eye Res Suppl, Vol. 27, p. 27-63.

2. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Frits treffers W, Kijlstra A. 1994, Br J Ophthalmology, Vol. 80, p. 332-336.

3. Schiffmann RM, Jacobsen G, Whitcup SM. Visual functioning and general healt status in patients with uveitis. Arch Ophthalmol. 2001, Vol. 119, p. 841-849.

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, Vol. 140, p. 509-516.

5. Nussenblatt RB, Bloch-Michel E. International Uveitis Study GRiup recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory desease. Am J Opthhalmolo. 1987, Vol. 103, p. 234-235.

6. Read RW, Zamir E, Rao NA. Neoplastic masquerade syndrome. Surv Ophthalmol. 2002, Vol. 47, p. 81-124.

7. C, Selmi. Diagnosis and classification of autoimmune uveitis. Autoimmun Rev. 2014, Vol. 13, p. 591-594.

8. Rothova A, Buitenhuis HJ, Meenken C, et al. Uveitis and systemic diseases. Br J Ophthalmol. 1992, Vol. 70, p. 137-141.

9. Massa H, Pipis S.Y., Adewoyin T, Vergados A, Patra S, Panos G.D. Macular Edema Associated with Non Infectious Uveitis: Pathophysiology, Etiology, Prevalence, Impact adn Management Challenges. Clin. Ophthalmol. 2019, Vol. 13, p. 1761-1777.

10. Thorne J.E., Suhler E, Skup M, Taris S, Macaulay D, Chao J, Ganguli A,. Prevalence of Noninfectious Uveitis in the United States: a Claim-Based Analysis.

11. Thorne J.E., Suhler E., Skup M, Tari S, Macaulay D, Chao J, Ganguli A. Prevalence of Noninfectious Ueitis in the United States: a Claims-Based Analysis. Jama Ophthalmol. 2016, 134, p. 1237-1245.

12. Tallouzi M.O., Moore D.J., Calvert M, Murray P.I., Bucknall N, Denniston A.K. The effectiveness of Pharmacological Agents for the Treatment of Uveitic Macular Oedema (UMO): A Systematic Review Protocol. Syst. Rev. 2016, Vol. 5, p. 29.

13. Gritz D.C., Wong I.G. Incidence and prevalance of uveitis in Northern California: the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. Ophthalmology. 2004, Vol. 111, p. 491-500.

14. Cimino L, Aldigeri R, MarchI S, Mastrofilippo V, Viscogliosi F, Coassin M, Soldani A, Savoldi L, De Fanti Al, Belloni L, Zerbini A, ParmeggianI M, Cherisch M, Soriano A, Salvarani C, Fontana L. Changes in patterns of uveitis at a tertiary referral center in Northern Italy: analysis of 990 consecutive cases. Int Ophthalmol. 2018, Vol. 38, p. 133-142.
15. EM, Opremcak. Uveitis, a clinical manual for ocular inflammation. Symptoms and signs of uveitis. Springer. 1995, p. 14-30.
16. Bernasconi O, Auer C, Ladas JG et al. Relation between laser flare photometry adn clinica outcomes in HLA-B27 related anterior uveitis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1998, Vol. 39/4.
17. Markomichelakis NN, Halkiadakis I, Pantelia E et al. Patterns of macular edema in patients with uveitis qualitative and quantitative assessment using optical choerence tomography. Ophthalmology. 2004, Vol. 111, p. 946-953.
18. Tran TH, de Smet MD, Bodaghi B, Fardeau C, Cassoux N, Lehoang P. Uveitic macular oedema: correlation between optical coherence tomography patterns with visual acuity and fluorescein angiography. Br J Ophthalmol. 2008, Vol. 92, p. 922-927.
19. Gordon LK, Monnet D, Holland GN, et al. Longitudinal cohort study of patients with birdshot chorioretinopathy. IV. Visual field results at baseline. Am J Ophthalmol. 2007, 144, p. 829-837.
20. Krupsky S, Friedman E, Foster CS, et al. Indocyanine green angiography in choroidal diseases. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1992, 33, p. 723.
21. Herbort CP, Auer C, Wolfensberger TJ, et al. Contribution of indocyanine green angiography (ICGA) to the appraisal of choroidal involvement in posterior uveitis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999, 40, p. 383.
22. Tallouzi, M.O., et al. The E ectiveness of Pharmacological Agents for the Treatment of Uveitic Macular Oedema (UMO): A Systematic Review Protocol. Syst. Rev. 2016, 5, p. 29.
23. Lardenoye, C.W.T.A., van Kooij, B. e Rothova, A. Impact of Macular Edema on Visual Acuity in Uveitis. Ophthalmology. 2006, 113, p. 1446-1449.
24. Kaiser, P.K. Prospective Evaluation of Visual Acuity Assessment: A Comparison of Snellen versus ETDRS Charts in Clinical Practice (an Aos Thesis). Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 2009, 107, p. 311-324.
25. Rothova, A., et al. Causes and Frequency of Blindness in Patients with Intraocular Inflammatory Disease. Br. J. Ophthalmol. 1996, 80, p. 332-336.
26. Koronis, S., et al. Update in Treatment of Uveitic Macular Edema. Drug Des. Dev. Ther. 2019, 13, p. 667-680.
27. Valentincic, N.V., et al. ntraocular and Serum Cytokine Profiles in Patients with Intermediate Uveitis. Mol. Vis. 2011, 17, p. 2003-2010.

28. Cappuccini L, Cimino L. Quaderni di oftalmologia: testo-atlante sulle uveiti . Società Italiana Oftalmologica (SOI). 2010.
29. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. Am J Ophthalmol. 2000, 130, p. 492-513.
30. Nguyen QD, Hatef E, Kayen B, Macahilig CP, Ibrahim M, Wang J, et al. A cross-sectional study of the current treatment patterns in noninfectious uveitis among specialists in the United States. Ophthalmology. 2011, 118, p. 184-190.
31. Tanner V, Kanski JJ, Frith PA. Posterior sub-Tenon's triamcinolone injections in the treatment of uveitis. Eye. 1998, 12, p. 679-685.
32. Cunningham MA, Edelman JL, Kaushal S. Intravitreal steroids for macular edema: the past, the present, and the future. Surv Ophthalmol. 2008, 52, p. 139-149.
33. Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, et al. Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherance tomography study. Ophthalmology. 2001, 108, p. 765-772.
34. Musch DC, Martin DF, Gordon JF, et al. Treatment of cytomegalovirus retinitis with a sustained-release ganciclovir implant. The Ganciclovir Implant Study Group. N Engl J Med. 1997, 337, p. 83-90.
35. Group, Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial Research. Randomized comparison of systemic anti-inflammatory therapy versus fluocinolone acetonide implant for intermediate, posterior, and panuveitis: the multicenter uveitis steroid treatment trial. Ophthalmology. 2011, 118, p. 1916-1926.
36. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, et al. Randomized controlled study of an intravitreous dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. Arch Ophthalmol. 2007, 125, p. 309-317.
37. B, Becker. Intraocular pressure response to topical corticosteroids. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1965, 4, p. 198-205.
38. Newell F, Krill A, Thomson A. The treatment of uveitis with 6-mercaptopurine. Am J Ophthalmol. 1966, 61, p. 1250-1255.
39. Aoki K, Sugiura S. Immunosuppressive treatment of Behcet's disease. Mod Probl Ophthalmol. 1976, 16, p. 309-313.
40. Carroll G, Thomas R, Phatouros CC, et al. Incidence, prevalence and possible risk factors for pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. Rheumatol. 1994, 21, p. 51-54.
41. Holz F, Krastel H, Breitbart A, et al. Low-dose methotrexate treatment in noninfectious uveitis resistant to corticosteroids. Ger J Ophthalmol. 1992, 1, p. 142-144.

42. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, et al. Randomized, double-masked study of cyclosporine compared to prednisolone in the treatment of endogenous uveitis. Am J Ophthalmol. 1991, 112, p. 38-146.
43. Jaffe GJ, Dick AD, Brezin AP, et al. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. N Engl J Med. 2016, 375, p. 932-943.
44. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive noninfectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2016, 388, p. 1183-1192.
45. Eric B Suhler, Alfredo Adán, Antoine P Brézin, Eric Fortin, Hiroshi Goto, Glenn J Jaffe, Toshikatsu Kaburaki, Michal Kramer, Lyndell L Lim, Cristina Muccioli, Quan Dong Nguye, Joachim Van Calster, Luca Cimino, Martina Kron. Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Noninfectious Uveitis in an Ongoing Open-Label Study: VISUAL III. Ophthalmol. 2018, 125, p. 1075-1087.
46. Shuai Ming, Kunpeng Xie, Huijuan He, Ya Li, Bo Lei. Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of non-infectious uveitis: a meta-analysis and systematic review. Drug Des Devel Ther. 2018, 12, p. 2005-2016.
47. R Lejoyeux, E Diwo, H Vallet, D Saadoun, S Tezeas du Montcel, B Bodaghi, P LeHoang, C Fardeau. INFLIXIMAB and ADALIMUMAB in Uveitic Macular Edema. Ocul Immunol Inflamm. 2018, 26, p. 991-996.
48. Claudia Fabiani, Antonio Vitale, Giacomo Emmi, Lorenzo Vannozzi, Giuseppe Lopalco, Silvana Guerriero, Ida Orlando, Rossella Franceschini, Daniela Bacherini, Luca Cimino, Alessandra Soriano, Bruno Frediani, Mauro Galeazzi. Efficacy and safety of adalimumab in Behçet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study. Clin Rheumatol. 2017, 36, p. 183-189.
49. Aina Moll-Udina, Lucía Miguel Escuder, Inés Hernanz, Victor Llorenç, Alex Fonollosa, Miguel Cordero Coma, Maite Sainz de la Maza, Gerard Espinosa. Adalimumab in Elderly Patients with Non-Infectious Uveitis. Safety and Efficacy. Ocul Immunol Inflamm. 2020, 13, p. 1-8.
50. Laura R Steeples, Paul Spry, Richard W J Lee, Ester Carreño. Adalimumab in refractory cystoid macular edema associated with birdshot chorioretinopathy. Int Ophthalmol. 2018, 38, p. 1357-1362.
51. Pirani, V., et al. The Eye as aWindow to Systemic Infectious Diseases: Old Enemies, New Imaging. J. Clin. Med. 2019, 8.

52. Kim, M., et al. Choroidal Thickness in Behcet's Uveitis: An Enhanced Depth Imaging-Optical Coherence Tomography and Its Association with Angiographic Changes. Investig. Ophthalmol. Vis. Sci, Vol. 2013, 54, p. 6033-6039.
53. Baert, F., et al. Antibodies to Adalimumab Are Associated with Future Inflammation in Crohnis Patients Receivingmaintenance Adalimumab Therapy: A Post Hoc Analysis of the Karmiris Trial. GUT. 2016, 65, p. 1126-1131.
54. Mercier, A.E., et al. Ocul. Immunol. Inflamm. 2018, 26, p. 477-484.
55. Kruh, J.N., et al. Infliximab for the Treatment of Refractory Noninfectious Uveitis: A Study of 88 Patients with Long-Term Follow-Up. Ophthalmology. 2014, 121, p. 358-364.
56. Suhler, E.B., et al. Infliximab Therapy for Refractory Uveitis: 2-Year Results of a Prospective Trial. Arch. Ophthalmol. 2009, 127, p. 819-822.