



Efikasnost TNF- α antagoniste i drugih imunomodulatora u terapiji bolesnika sa oftalmološkim manifestacijama Behčetove bolesti i HLA B51 pozitivnih vaskulitisa

Efficacy of TNF- α antagonist and other immunomodulators in the treatment of patients with ophthalmologic manifestations of Behcet's disease and HLA B51 positive vasculitis

Gordana Zlatanović*, Svetlana Jovanović†, Dragan Veselinović*,
Maja Živković*

*Klinički centar "Niš", Klinika za očne bolesti, Niš, Srbija, †Klinički centar
"Kragujevac", Klinika za očne bolesti, Kragujevac, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Behčetova bolest je genetski uslovljen, imunološki posredovan multisistemski okluzivni vaskulitis malih krvnih sudova, posebno venula, nepoznate etiologije. Cilj rada bio je analiza elemenata kliničke slike, aktivnosti oboljenja kao i terapije bolesnika sa oftalmološkom manifestacijom Behčetove bolesti. **Metode.** Ovom prospektivno-retrospektivnom studijom obuhvaćeno je 11 bolesnika iz dva oftalmološka klinička centra, kojima je dijagnoza Behčetove bolesti postavljena na osnovu Internacionalnih kriterijuma za Behčetovu bolest iz 2006 godine. Simptomi i znaci oboljenja ispitivani su prospektivno i retrospektivno u vreme aktivne manifestacije bolesti. Efekat terapije procenjivan je praćenjem najbolje korigovane vidne oštine i inflamacije u staklastom telu pre i posle primene terapijskog modaliteta. Primenjena terapija sastojala se od primarne kortikosteroidne terapije u aktivnoj fazi bolesti koja je dopunjavana drugim lekom izbora iz grupe imunosupresiva. U našem slučaju to je bio ciklosporin ili metotreksat. Refraktorni slučajevi sa lošom vidnom prognozom lečeni su i trećim lekom, biološkim preparatom infliksimabom, TNF- α antagonistom. **Rezultati.** Prosečna starost

11 bolesnika sa Behčetovom bolesti bila je 50,6 godina. HLA B-5(51) tip bio je pozitivan kod 81% bolesnika, a *pathergy* test kod 36% bolesnika. Promene na oku bile su u vidu vitritisa (100%), zadnjeg uveitisa (45%), panuveitisa (54%), vaskulitisa retine (54%), cistoidnog edema makule (54%), cistoidne degeneracije makule (18%). Povišen intraokularni pritisak imalo je 27% bolesnika. Parametri aktivnosti bolesti nisu pokazali statistički značajno odstupanje kod ispitivanih bolesnika ($p > 0,05$). Uočeno je statistički značajno poboljšanje vidne oštine ($p < 0,05$) lošijeg oka nakon terapije. Takođe, utvrđeno je statistički visokoznačajno smanjenje inflamacije u lošijem oku u ispitivanoj grupi bolesnika ($p = 0,001$). **Zaključak.** Utvrđeno je statistički značajno poboljšanje vidne oštine i smanjenje inflamacije kod ispitivanih bolesnika primenom terapijskog protokola na bazi kortikosteroida, ciklosporina (metotreksata) ili TNF- α antagoniste. Visoka cena terapije i potencijalne komplikacije predstavljaju ograničavajuće faktore za propisivanje TNF- α antagoniste.

Ključne reči:

behčetov sindrom; mrežnjača, bolesti; uveitis; dijagnoza; ciklosporin; metotreksat; lečenje, ishod.

Abstract

Background/Aim. Behcet's disease is genetically conditioned, immune-mediated multisystem occlusive vasculitis of small blood vessels, especially venules, of unknown etiology. The aim of this study was to analyze the clinical features, disease activity and therapy of the patients with ophthalmologic manifestation of Behcet's disease. **Methods.** In this study symptoms and signs of the disease were analyzed both prospectively and retrospectively during the active manifestation of the disease. The diagnosis was

reached according to the International Criteria for Behcet's Disease (2006). The treatment effects were evaluated based on the presence of the best corrected visual acuity and the inflammation of the vitreous humour before and after the application of our therapeutic method. The applied therapeutic modality consisted of the primary application of corticosteroid therapy in the active stage of the disease complemented with the choice of drugs from the immunosuppressive group. In this study there drugs were cyclosporine or methotrexate. A treatment refractory patients with poor vision prognosis were treated with a third

drug, the biological preparation infliximab, a tumor necrosis factor- α (TNF- α) antagonist. **Results.** The mean age of 11 patients with ophthalmologic manifestation of Behcet's disease was 50.6 years. HLA B-51 was positive in 81% of the patients while 36% of the patients had positive pathergy test. Changes in affected eyes included vitritis (100%), posterior uveitis (45%), panuveitis (54%), retinal vasculitis (54%), cystoid macular edema (54%), and cystoid degeneration (18%). Increased intraocular pressure was observed in 27% of the patients. There was no statistically significant variation in disease activity parameters in any of the patients ($p > 0.05$). A statistically significant improvement in visual acuity ($p < 0.05$)

and a high statistically significant decrease of inflammation of the worst affected eyes ($p = 0.001$) were detected. **Conclusion.** Our therapeutic method is useful for producing the optimal therapeutic plan for the acute – chronic stage of the difficult ophthalmological manifestation of Behcet's disease as well as the prevention of relapse. However the high cost of the therapy and the potential complications should be taken into consideration when prescribing this therapy, especially a TNF- α antagonist.

Key words:

behcet syndrome; retinal diseases; uveitis; diagnosis; cyclosporine; methotrexate; treatment outcome.

Uvod

Behčetova bolest (BB) je genetski uslovljen, imunološki posredovan multisistemski okluzivni vaskulitis malih krvnih sudova, posebno venula, nepoznate etiologije. Oboljenje je pretežno obostrano i u kratkom vremenskom periodu dovodi do slepila ako se ne dijagnostikuje na vreme.

Behčetova bolest je nazvana po Hulusi Behçetu, turskom dermatologu koji je 1937. godine prvi opisao trijas simptoma – recidivantne aftozne ulceracije bukalne sluznice, genitalne ulceracije i uveitis¹.

Najprihvaćenije objašnjenje patogeneze BB obuhvata genetsku, infektivnu i autoimunsu komponentu. Smatra se da spoljašnji stimulus pokreće imunsku reakciju kod genetski osetljivih – predisponiranih HLA B-51 osoba. Infekcija ili inflamacijsko stanje mogu dovesti do prezentacije antigena. Navodi se lista mogućih infektivnih i/ili auto antigena². Smatra se da HLA-B51 povezuje pul polipeptida niskog afiniteta, koji mogu dovesti do neefikasne indukcije tolerancije³. Posledični imunski odgovor je produkcija citokina, uključujući i faktor nekroze tumora alfa (TNF- α) i aktivacija T-ćelija⁴. Endotel se aktivira povišenim solubilnim ICAM-1 u serumu bolesnika sa oftalmološkim manifestacijama BB⁵. Iako su opisana raznovrsna antitela, malo njih igra ulogu u samoj patogenezi ove bolesti. Neke studije koriste *proteomic* pristup i trijažu endotelne ekspresije novih autoantitela^{6,7}, koja indukuju dalje funkcionalne efekte. Veruje se da takav pristup može dovesti do novih dijagnostičkih testova i do boljeg razumevanja ovog oboljenja.

Bitna imunološka i histopatološka obeležja BB su CD4 pozitivne T-ćelije, ćelije „prirodne ubice“ (CD8+CD56+NKT)⁸ i hiperaktivni neutrofilii indukovani citokinima TNF- α , IL-8, GM-CSF, hiperprodukcijom oksigena i povećanom endotelnom citotoksičnošću. Takođe, uočeno je da $\gamma\delta$ -T ćelije reaguju na mikobakterijski 65-kDa *heat shock* protein i njihove homologe humane peptide 60-kDa 9 (HSP60). Ovo ukazuje na to da su oni mogući specifični epitopi kao i da su neki infektivni agensi (streptokokni antigen, stafilokoknini endotoksin, peptidi *Escherichia coli*) mogući trigger. Ćelije $\gamma\delta$ -T dalje stvaraju interleukin (IL)-2, TNF- α , INF- γ i IL-8^{10,11}.

Kod bolesnika sa trombozom u kliničkoj slici uočeni su disfunkcija i oštećenje endotela, koagulacija i poremećaj fibrinolitičkog puta (defekt proteina C, proteina S, faktor V).

Dijagnoza ovog oboljenja zasnovana je na Internacionalnim kriterijumima za BB (ICBD)¹² iz 2006 godine. Iako nema dijagnostičkih laboratorijskih testova za BB, uočen je povišen nivo imunoglobulina, posebno imunoglobulina A u akutnoj fazi, dok su C-reaktivni protein (CRP) i sedimentacija eritrocita retko povišeni kod bolesnika sa nodoznim eritemom, tromboflebitisom i artritisom, a nisu povišeni kod manifestacija centralnog nervnog sistema i okularnih ili mukokutanih bolesti. U akutnoj fazi bolesti povišeni su serumski amiloid A¹³, beta-2 mikroglobulin¹⁴ i neopterin¹⁵. Autoantitela, uključujući antineutrofilna citoplazmatska antitela, povremeno su pozitivna, ali nemaju dijagnostički značaj. Ovde je potrebno da se isključe oboljenja kao što su psorijaza, idiopatska plućna fibroza, ulcerozni kolitis, reumatoidni artritis koja, takođe, mogu imati povišen nivo IL-8. Takeuchi i sar.¹⁵ ispitivali su nivo serumske alkalne fosfataze, i CRP kod bolesnika sa aktivnom BB. Došli su do zaključka da se nivo alkalne fosfataze može koristiti kao marker koji određuje aktivnost bolesti, kao i da postoji pozitivna korelacija između nivoa alkalne fosfataze i CRP kod bolesnika sa aktivnom BB.

Terapija BB obuhvata primenu kortikosteroida, imunomodulatora, pre svega ciklosporina¹⁶, potom antimetabolite i alkilirajuće preparate. Smatra se da nove imunomodulatorne supstance, kao što su interferon (IFN)- α i TNF- α antagonisti poboljšavaju inače lošu prognozu u odnosu na očuvanje vida kodove bolesti jer su efikasni i kada su drugi imunosupresivni modulatori neuspešni. Ciklosporin i azatioprin su pokazali pozitivan efekat u lečenju uveitisa, a zbog neurotoksičnosti ciklosporin se izbegava kod bolesnika sa neurološkim manifestacijama, dok su izveštaji za IFN i TNF- α antagoniste sa manjim brojem opisanih slučajeva. Kolhicin i azatioprin su efikasni kod BB gde, pored očnih manifestacija u kliničkoj slici, dominira artritis, što važi i za vaskulitise, neurološke i gastrointestinalne forme BB¹⁷. Evropska liga za reumatizam predložila je protokol za lečenje BB¹⁸.

Cilj ovog rada je analiza elemenata kliničke slike i terapije bolesnika sa oftalmološkim manifestacijama BB i obuhvatio je tip i način okularnih manifestacija BB i analizu aktivnosti bolesti, dijagnostički efekat fluoresceinske angiografije, učestalost HLA-B51 antigena i procenu efikasnosti primenjenog terapijskog modaliteta.

Metode

Studijom je bilo obuhvaćeno 11 bolesnika sa uveitisom kao oftalmološkom manifestacijom BB, lečenih u dva oftalmološka klinička centra. Simptomi i znaci BB analizirani su prospektivno i retrospektivno u vreme aktivne manifestacije ove bolesti. Kao mera aktivnosti oboljenja kontrolisani su parametri SE, IgA, alkalna fosfataza. Rukovali smo se protokolom za lečenje BB Evropske lige za reumatizam, kao i našim iskustvima. U dijagnostici i praćenju očnih manifestacija bolesti korišćeni su biomikroskop, direktna i indirektna oftalmoskopija i fluoresceinska angiografija.

Kontinuirano su praćeni klinički tok bolesti, najbolje korišćena vidna oštrina boljeg i goreg oka, i promene u makuli,

a stepen inflamacije staklastog tela registrovan je kao retke ćelije, od 1+ do 4+²⁰. Takođe, praćena je aktivnost bolesti merenjem nivoa CRP, SE, nivoa alkalne fosfataze i, IgA antitela. Ima autora koji u tu svrhu mere nivo pojedinih citokina posebno IL-8 u serumu ovih bolesnika jer je uočeno da se mononuklearne ćelije, fibroblasti i endotelne ćelije boje IL-8 antitelima. Merenje IL-8 nije rađeno zbog cene ove analize i nemogućnosti da se uradi u svakom centru. *Pathergy* test je, takođe, korišćen kao deo dijagnostičkog protokola.

Rezultati

Behćetova bolest, bilateralno zastupljena, dijagnostikovana je kod svih 11 bolesnika (7 muškaraca i 4 žene) (tabele 1 i 2).

Tabela 1

Prikaz dijagnostičkih karakteristika bolesnika sa Behćetovom bolešću i HLA B51 pozitivnim vaskulitisom

Bolesnici	Vidna oštrina				Opacitati				Kriterijumi ISG	Patergy test
	pre terapije		posle terapije		pre terapije		posle terapije			
	b.o.	g.o.	b.o.	g.o.	b.o.	g.o.	b.o.	g.o.		
1.	0,5	0,01	0,7	0,01	++	++++	+	+	3	+
2.	0,1	0,03	0,3	0,1	++	+++	+	++	3	+
3.	0,5	0,08	0,9	0,8	++++	+++	+	+	3	+
4.	1	0,5	1	0,9	+	++	+	++	2	
5.	1	0	1		-	+-	-	-	2	
6.	0,9	0,1	0,9	0,2	+	++	+	+	2	
7.	1	0,1	1	0,2	-	++	-	+	3	
8.	1	0,3	1	0,5	-	+	-	-	3	
9.	0,2	0,01	1	1	-	+	-	-	3	+
10.	1	1	1	1	+	++	+	+	2	
11.	1	0,1	1	0,3	+	+++	-	+	3	

ISG – International Study Group for Behcet's Disease

b.o. – bolje oko; g.o. – gore oko

Tabela 2

Prikaz kliničkih karakteristika bolesnika sa Behćetovom bolešću i HLA B51 pozitivnim vaskulitisom

Bolesnici	Životno doba (godine) / pol (muški – M, ženski – Ž)	Dijagnoza			Terapija		
		prednji uveitis	zadnji uveitis	CME OD, OS	lekovi	doza	
1.	21/M	Ø	vaskulitis infiltrati	+	prednizolon ciklosporin infliksimab	20 mg 5 mg/kg 5 mg/kg	
2.	15/Ž	Ø	periflebitis	- +	prednizolon metoteksat infliksimab	10 mg 12,5 mg 5 mg/kg	
3.	45/M	granulomatozni hipertenzivni iridociklitis	flebitis	+ +	prednizolon metoteksat ciklosporin	0,4 mg/kg ↓ 7,5 mg 5 mg/kg	
4.	24/M	serofibrinozni icidociklitis	flebitis	+ -	prednizolon prednizolon	1 mg/kg	
5.	58/M	Ø	vazokluzivni sindrom	CDM		1 mg/kg	
6.	71/Ž	serofibrinozni iridociklitis	flebitis, NVS, hemoftalmus	+ -	prednizolon	0,5 mg/kg	
7.	45/M	serofibrinozni hipertenzivni iridociklitis	flebitis	- -	prednizolon	1 mg/kg	
8.	52/Ž	serofibrinozni iridociklitis	retinitis, hemoragije retine eksudati retine	+ -	prednizolon	0,5 mg/kg	
9.	35/M	serofibrinozni hipertenzivni iridociklitis	retinitis -hemoragije retine, eksudati	- -	prednizolon metoteksat	1 mg/kg 0,1 mg/kg	
10.	71/Ž	Ø	vitritis	- -	prednizolon	0,3 mg/kg	
11.	46/M	serofibrinozni iridociklitis	flebitis	CDM	ciklosporin	1–3 mg/kg	

CDM – cistoidna degeneracija makule, CME – cistoidni edem makule; NVS – neovaskularizacija

Prosečna starost bolesnika sa okularnim manifestacijama BB iznosila je $50,6 \pm 15,8$ godina, a HLA B51 antigen je dijagnostikovao kod 9 (81,2%) od 11 bolesnika. U vreme dijagnostikovanja bolesti prosečna starost bolesnika bila je $44,8 \pm 15,7$ godina.

Oftalmološke manifestacije bolesti (tabela 3), bile su u formi panuveitisa kod šest bolesnika (54,5%) i zadnjeg uveitisa kod pet bolesnika (45,4%). Prednji uveitis je bio u formi granulomatoznog iridociklita kod jednog bolesnika (9,1%), hipertenzivna forma kod 3 bolesnika (27,3%). Znaci vaskulitisa uočeni su kod sedam bolesnika (63,3%), a znaci vazookluzivnog sindroma bili su prisutni kod jednog bolesnika (9,1%). Cistoidni edem makule (CEM) je dijagnostikovao kod šest bolesnika (54,5%), kod jednog bolesnika obostrano; cistoidna degeneracija makule je postojala kod dva bolesnika. Vitritis je bio prisutan kod svih jedanaest bolesnika sa okularnim manifestacijama BB.

Odstupanja vrednosti IgA i alkalne fosfataze nisu bila statistički značajna ($p > 0,05$). *Pathergy* test je bio pozitivan kod četiri bolesnika. HLA tipizacija urađena je kod 9 (81%) od ukupno 11 bolesnika i kod svih devet HLA-B51 bila je pozitivna.

Fluoresceinska angiografija urađena je kod četiri (36,3%) bolesnika (slike 1–4) sa namerom da nam jasnije

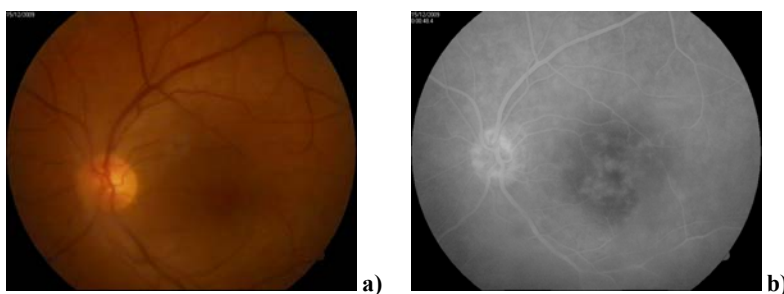
prikaže stanje makule, to jest CEM, kao i znake ishemije i neovaskularizacije. Kod jedne bolesnice neovaskularizacija je dovela do totalnog hemoftalmusa na jednom oku i parcijalnog hemoftalmusa na drugom oku. Promena je kasnije tretirana laser fotokoagulacijom u smislu dalje prevencije komplikacija.

Tabela 3

Prikaz oftalmoloških manifestacija kod 11 bolesnika sa Behčetovom bolešću i HLA B51 pozitivnim vaskulitisom

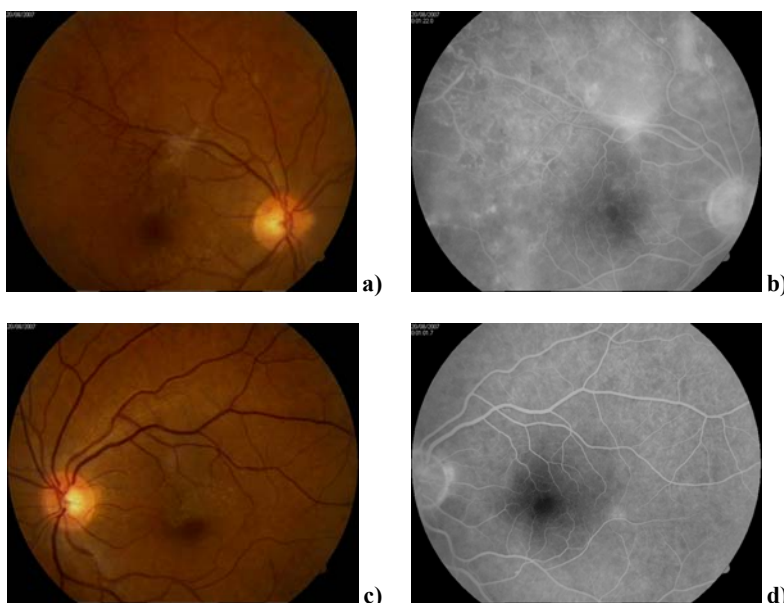
Dijagnoza	Bolesnici	
	n	%
Panuveitis	6	54,5
Zadnji uveitis	5	45,4
Povišen intraokularni pritisak	3	27,3
Hipopion	3	27,3
Vitritis	11	100
Retinitis (okluzije vene, hemoragije, eksudati)	4	36,4
Vaskulitis	7	63,7
Cistoidni edem makule	6	54,5
Citoidna degeneracija makule	2	18,2

Prema analizi uporednog *t*-testa (SPSS 16,0) između varijabli, vidna oštrina pre terapije – bolje oko i vidna oštrina



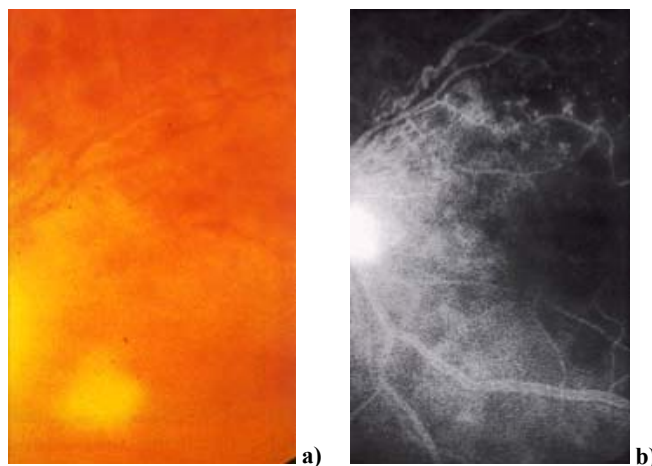
Sl. 1 – Oftalmološke manifestacije Behčetove bolesti kod bolesnika starog 45 godina

a) fotofundus cistoidnog edema makule boljeg oka; b) fluoresceinska angiografija boljeg oka (nakon lečenja ciklosporinom i niskim dozama kortikosteroida posle izvesnog poboljšanja recidiv i pad vidne oštrine)



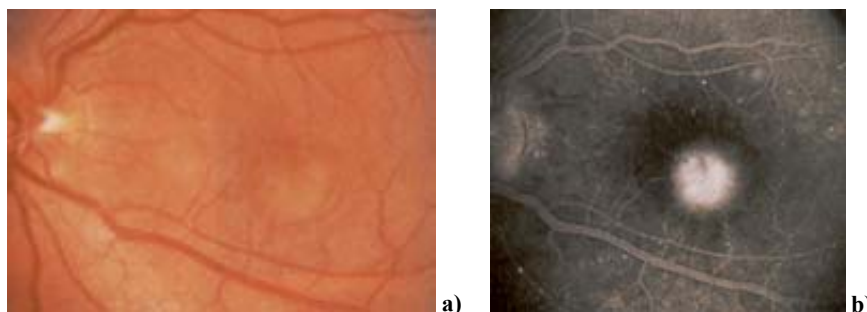
Sl. 2 – Prikaz očiju bolesnice sa Behčetovom bolesti

a) fotofundus goreg oka (retinalni vaskulitis, neovaskularizacija i, kasnije, hemoftalmus kao komplikacija); b) fluoresceinska angiografija goreg oka; c) fotofundus boljeg oka (retinalni vaskulitis gde je nakon kortikosteroidne terapije radena laser foto koagulacija); d) fluoresceinska angiografija boljeg oka



Sl. 3 – Prikaz oka bolesnice sa Behčetrovom bolesti (retinalni vaskulitis sa neovaskularizacijom; započeto lečenje infliksimabom)

a) fotofundus oka; b) fluoresceinska angiografija istog oka



Sl. 4 – Prikaz oka bolesnice sa Behčetrovom bolesti na terapiji infliksimabom

a) fotofundus oka; b) fluoresceinska angiografija istog oka

posle terapije – bolje oko nije nađena statistički značajne razlike ($p > 0,05$) što je i očekivano za bolje oko (četiri bolesnika sa vidnom oštrinom 1,0). Primenom istog testa na vidnu oštrinu lošijeg oka ovih jedanaest bolesnika nađeno je da između varijabli vidna oštrina pre terapije – gore oko i vidna oštrina posle terapije – gore oko postoji statistički značajna razlika ($p < 0,05$).

Prema analizi uporednog t -testa (SPSS 16,0) u prvoj testiranoj grupi između varijable opacitati pre terapije – bolje oko i varijable opacitati posle terapije – bolje oko nije bilo statistički značajne razlike ($p = 0,195$). U drugoj testiranoj grupi između varijable opacitati pre terapije – gore oko i varijable opacitati posle terapije – gore oko, postojala je statistički značajna razlika ($p = 0,001$).

Diskusija

Smatra se da je uveitis autoimunska-autoinflamatorna oboljenja oka sa predominacijom CD4+ T-ćelija. Terapija zadnjih uveitisa i panuveitisa zasniva se na ovoj činjenici. Terapija inflamacije oka i komplikacija do kojih dolazi u sklopu BB podrazumeva lečenje u akutnoj fazi bolesti, u hroničnoj fazi i terapiju recidiva.

Behčetova bolest je apsolutna indikacija za imunomodulatornu terapiju. Bolesnici sa prednjim uveitisom ne moraju se lečiti sistemskom terapijom. Inflamacija u staklastom

telu i fenomen curenja na fluoresceinskoj angiografiji indikacije su za uvođenje imunomodulatorne terapije čak i u odsustvu drugih kliničkih manifestacija bolesti na zadnjem segmentu.

Terapija akutne faze bolesti podrazumeva primarnu terapiju kortikosteroidima, dozirano miligram na kilogram telesne težine po šemi. Nekada je potrebno uključiti jedan ili dva imunosupresiva iz grupe kao što su ciklosporin A, alkilirajući preparat, kao što su ciklofosamid ili hlorambucil ili antimetabolite metotreksat, azatioprin, mikofenolat mofetil. U većini slučajeva ove kombinacije su efikasne i uspevaju da kontrolišu inflamaciju i dovode do poboljšanja vidne oštine i smanjenje inflamacije u staklastom telu. U teškim slučajevima (funkcionalni monokulusi) indikovana je primena anti-TNF- α preparata infliksimaba.

U našem radu za procenu efikasnosti terapijskog protokola svih jedanaest bolesnika koristili smo dva parametra – vidnu oštrinu bolesnika, kao i inflamaciju u staklastom telu, pre i posle primene terapije.

U studiji smo koristili ciklosporin kao drugi lek izbora, početna doza 3–5 mg/kg, primenjen kod tri bolesnika. Cilj terapije ciklosporinom bio je da se ubrza resorpcija CEM i popravi vidna funkcija, a dugoročno da se spreči preteća ishemija i sledstvena neovaskularizacija retine i, takođe, da se kod dva bolesnika kortikosteroidi isključe iz terapije zbog njihovih lokalnih i sistemskih neželjenih dejstava. Primenje-

na je kombinacija ciklosporina 3 mg/kg sa niskim dozama kortikosteroida 0,4 mg/kg, sa pozitivnim uspehom kod dva bolesnika. Kod jednog bolesnika došlo je do potpune resorpcije CEM i smirivanja inflamacije u zadnjem segmentu oka, a kod drugog bolesnika do stabilizacije vidne oštine na jednom oku i potpune kontrole inflamacije. Kod jednog bolesnika terapija kortikosteroidima i ciklosporinom 5 mg/kg nije dovela do zadovoljavajućeg efekta, te je terapija zamenjena anti-TNF- α preparatom, infliksimabom.

Terapija anti-TNF- α lekom sprovedena je kod ukupno dva bolesnika kada je sva prethodna terapija postala nedovoljna za kontrolu inflamacije. Terapija anti-TNF- α agensima bazira se na uočenoj povišenosti TNF- α u serumu i očnoj vodi bolesnika sa uveitisom¹⁹⁻²¹ kao i kod eksperimentalnih autoimunskih uveitisa. Komercijalno dostupni anti-TNF- α preparati su etanercept (Enbrel, Wyeth) koji je rekombinantni humani TNFRp75-Fc fuzioprotein. Sastoji iz dva humana TNF receptora (TNFRs) od 75 kDa (p75) povezana sa Fc delom humanog IgG1. Adalimumab (Humira, Abbott) je noviji preparat „punih“ humanizovanih anti-TNF- α antitela koja se daju u dvonedeljnim intervalima supkutano.

Nama je bio dostupan infliksimab (*Remicade*, Schering Plough), himerik humano/mišjih monoklonskih antitela na TNF- α . Daje se u dozi od 3–5 mg/kg u intravenskoj infuziji u 2–4 nedeljnim intervalima. Kontrola intraokularne inflamacije uočava se već od prvog dana terapije, vidna oština popravila se u jednom slučaju za jedan red već nakon prve infuzije, dok resorpcija vitritisa i retinitisa počinje nešto kasnije, posle sedmog dana. Cistoidni edem makule se, takođe, resorbuje. Marcomichelakis i sar.²¹ ističu efikasnost inflik-

simaba kod dugotrajnog CEM u uveitisu. Prateća imunosupresivna terapija kod dva bolesnika na infliksimabu bila je ukinuta. Vidna oština se popravila se kod jedne bolesnice za dve linije na boljem oku i za četiri linije na gorem oku, a kod drugog bolesnika za jednu liniju.

Infliksimab su naši bolesnici dobro podnosili i nije bilo neželjenih sporednih dejstava u smislu tuberkuloze. Naše iskustvo je da je infliksimab efikasan u postizanju i održavanju remisije BB. Posebno je indikovano kada su drugi terapijski modaliteti iscrpljeni i vidna oština kao posledica CEM u pogoršanju. Ponovljene infuzije su neophodne za održavanje remisije. Jedna doza infliksimaba od 5mg/kg efikasna je za intraokularnu inflamaciju, ali ponovljene infuzije su neophodne za prevenciju recidiva. Teške forme uveitisa kod bolesnika sa BB preporučljive su za lečenje infuzijama i u periodima kraćim od osam nedelja (2–4 nedelje). Jedan od ograničavajućih faktora za primenu ovog leka je cena. Postoji i mogućnost razvijanja antitela na mišju komponentu infliksimaba.

Zaključak

Ovaj rad doprinosi boljem prepoznavanju simptoma aktivnosti BB, uspešnoj terapiji njenih težih oftalmoloških manifestacija, kao i stvaranju optimalnog terapijskog plana za akutno-hroničnu fazu bolesti i prevenciju recidiva. Pozitivna iskustva sa infliksimabom u lečenju težih formi oftalmoloških manifestacija BB ohrabrujuća su i daju nadu za smanjenje loše vidne prognoze ovog teškog oboljenja, uprkos činjenici da su biološki preparati još uvek skupi.

L I T E R A T U R A

- Behçet H. über rezidivierende Aphthosen durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937; 105: 1152–7.
- Marshall SE. Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18(3): 291–311.
- Gebreselassie D, Spiegel H, Vukmanovic S. Sampling of major histocompatibility complex class I-associated peptidome suggests relatively looser global association of HLA-B*5101 with peptides. *Hum Immunol* 2006; 67(11): 894–906.
- Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gül A, Onoé K, et al. Immunology and functional genomics of Behçet's disease. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60(9): 1903–22.
- Lee MT, Hooper LC, Kump L, Hayashi K, Nussenblatt R, Hooks JJ, et al. Interferon-beta and adhesion molecules (E-selectin and s-intracellular adhesion molecule-1) are detected in sera from patients with retinal vasculitis and are induced in retinal vascular endothelial cells by Toll-like receptor 3 signalling. *Clin Exp Immunol* 2007; 147(1): 71–80.
- Okunuki Y, Usui Y, Takeuchi M, Kezuka T, Hattori T, Masuko K, et al. Proteomic surveillance of autoimmunity in Behçet's disease with uveitis: selenium binding protein is a novel autoantigen in Behçet's disease. *Exp Eye Res* 2007; 84(5): 823–31.
- Margutti P, Matarrese P, Conti F, Colasanti T, Delunardo F, Capozzi A, et al. Autoantibodies to the C-terminal subunit of RLIP76 induce oxidative stress and endothelial cell apoptosis in immune-mediated vascular diseases and atherosclerosis. *Blood* 2008; 111(9): 4559–70.
- Yu HG, Lee DS, Seo JM, Ahn JK, Yu YS, Lee WJ, et al. The number of CD8+ T cells and NKT cells increases in the aqueous humor of patients with Behçet's uveitis. *Clin Exp Immunol* 2004; 137(2): 437–43.
- Stanford M, Whittall T, Bergmeier LA, Lindblad M, Lundin S, Shinnick T, et al. Oral tolerization with peptide 336-351 linked to cholera toxin B subunit in preventing relapses of uveitis in Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 2004; 137(1): 201–8.
- Freydottir J, Lau S, Fortune F. Gammadelta T cells in Behçet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Clin Exp Immunol* 1999; 118(3): 451–7.
- Yamamoto JH, Minami M, Inaba G, Masuda K, Mochizuki M. Cellular autoimmunity to retinal specific antigens in patients with Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 1993; 77(9): 584–9.
- Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Shahram F, Nadjai A, Chams-Davatchi C, Shams H, et al. Validation of the International Criteria for Behçet's disease (ICBD) in Iran. *Int J Rheum Dis* 2010; 13(1): 55–60.
- Ayyıldız M, Bavbek N, Öztürk M, Kaftan O, Koşar A, Kınazlı S. Serum beta 2-microglobulin reflects disease activity in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2002; 22(1): 5–8.
- Coskun B, Saral Y, Gödekmerdan A, Erden I, Coskun N. Activation markers in Behçet's disease. *Skinmed* 2005; 4(5): 282–6.
- Takeuchi A, Haraoka H, Hashimoto T. Increased serum alkaline phosphatase activity in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7(6): 619–21.
- Stanojević-Pavović A. Uveitis. Belgrade: School of Medicine; 2008. (Serbian)

17. Bonitsis NG, Alenborg A, Krause L, Stache T, Zouboulis CC. Current concepts in the treatment of Adamantiades-Behçet's disease. *Drugs Future* 2009; 34(9): 749–63.
18. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR Expert Committee. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(12): 1656–62.
19. BenEzra D, Ohno S, Secchi AG, Ali JL. Anterior segment intra-ocular inflammation guidelines. London: Martin Dunitz, 2000.
20. Santos Lacomba M, Marcos Martín C, Gallardo Galera JM, Gómez Vidal MA, Collantes Estévez E, Ramírez Chamond R, et al. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis. *Ophthalmic Res* 2001; 33(5): 251–5.
21. Markomichelakis NN, Theodossiadis PG, Pantelia E, Papaefthimiou S, Theodossiadis GP, Sfikakis PP. Infliximab for chronic cystoid macular edema associated with uveitis. *Am J Ophthalmol* 2004; 138(4): 648–50.

Primljen 8. VII 2010.
Prihvaćen 28. IX 2010.