



Presenter: Chiara Sofia De Biasi
SC Oculistica, ASFO, Pordenone



Commenter: Emanuela Interlandi
Centro Uveiti, UOC Oculistica,
Ospedale de Mare, Napoli



Discussant: Luca Cimino
Dip. di Chirurgia, Medicina
Odontoiatria e Scienze Morfologiche
Dip. di Chirurgia, Università di
Modena e Reggio Emilia, Modena.
Unità di Immunologia Oculare,
Azienda USL-IRCSS di Reggio Emilia

Mimicking bilateral uveitis

Abstract: *Un paziente di 54 anni si presenta lamentando un calo visivo in occhio destro. All'esame obiettivo era inoltre evidente una vitreite bilaterale associata ad afte orali, ulcera genitale ed altre lesioni cutanee. Nonostante il quadro clinico suggestivo di Malattia di Behçet, il paziente è risultato positivo ai test per sifilide. Questo caso dimostra la necessità di un corretto inquadramento diagnostico nelle uveitis, nonchè l'opportunità di escludere una etiologia infettiva per evitare trattamenti non indicati.*

Keywords: *Uveite posteriore, Sifilide, Malattia di Behçet.*

Caso clinico (Chiara Sofia De Biasi)

Un impiegato di 54 anni si presenta alla nostra attenzione lamentando modesto offuscamento visivo in occhio destro (OD). Il paziente, originario del Sud Italia, riporta in anamnesi la presenza di afte orali multiple, nonché di una lesione ulcerata a livello del pene associata alla recente comparsa di lesioni cutanee acneiformi a carico degli arti superiori. L'acuità visiva corretta è di 9/10 in OD e 10/10 in occhio sinistro (OS). L'esame del segmento anteriore alla lampada a fessura risulta normale. All'esame del fundus notiamo la presenza di vitreite 2+ bilateralmente, inoltre in OD riscontriamo iperemia ed edema del disco ottico (papillite) ed emorragiole

peripapillari con congestione vascolare come da occlusione di vena centrale retinica (OVCR) (Fig. 1).

Commento (Emanuela Interlandi)

Le caratteristiche clinico-anamnestiche fin'ora descritte devono farci immediatamente pensare a una possibile Malattia di Behçet. La malattia di Behçet infatti, è una malattia infiammatoria sistemica su base autoimunitaria particolarmente diffusa nelle regioni del Sud Italia e che colpisce in maniera preferenziali giovani maschi adulti tra la II e V decade di vita. L'associazione di aftosi orale, ulcera genitale, lesioni cutanee e uveite è molto suggestiva di questa malattia. Avete

Mystery Case in Uveitis

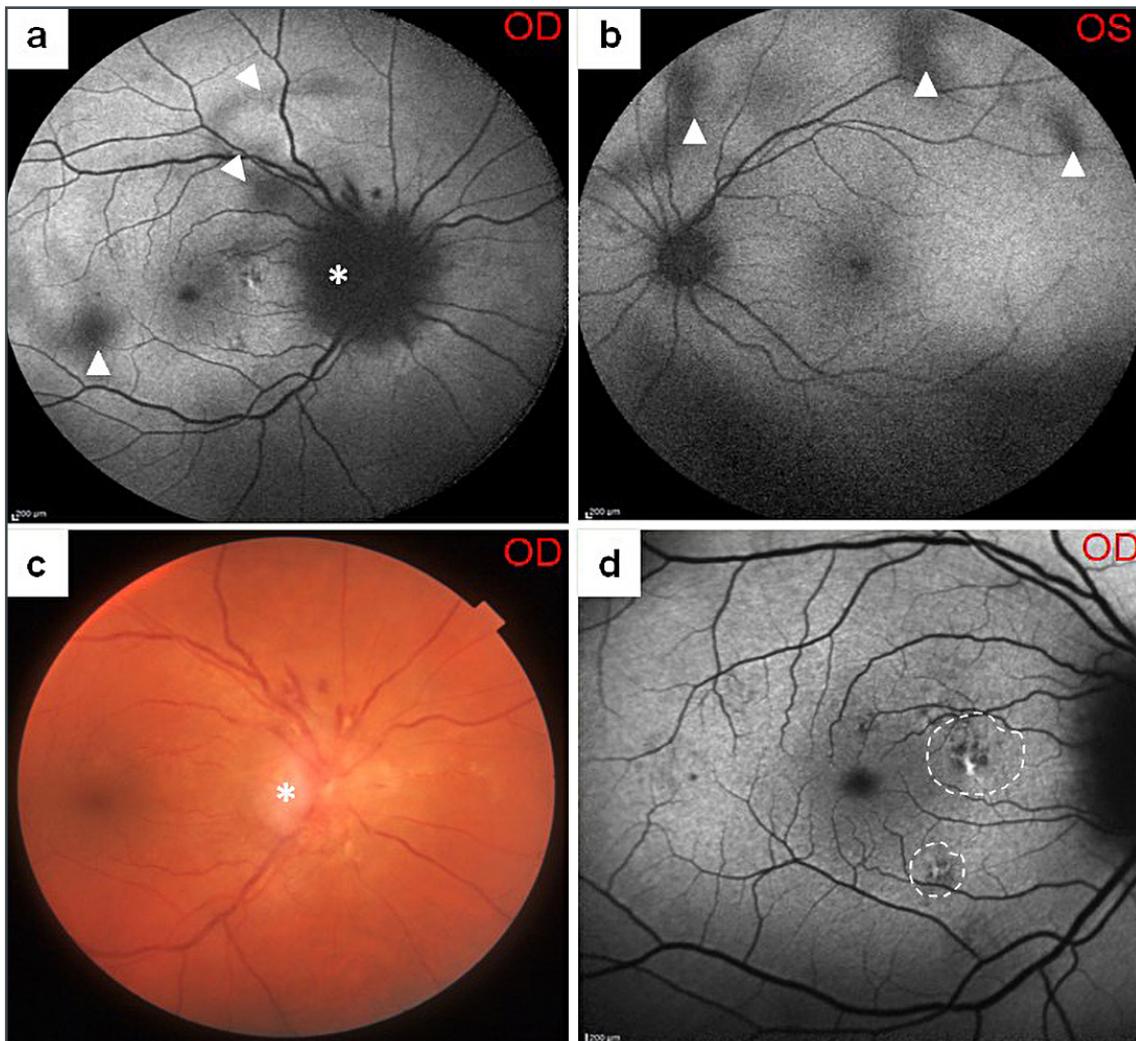


Figura 1 - Fundus imaging alla presentazione clinica del paziente: autofluorescenza a luce blu (BAF) e color fundus (CF). a) Polo posteriore dell'occhio sintomatico in BAF che mostra ipoautofluorescenza della papilla ottica di dimensioni aumentata e con contorni sfumati (asterisco), aree a sfumata autofluorescenza per effetto schermo da addensamenti vitreali (freccette). b) polo posteriore dell'occhio controlaterale in BAF con aree di ipoautofluorescenza sfumata da vitreite (freccette). c) CF dell'occhio colpito con papilla edematosa ed iperemica e margini sfumati (asterisco), emorragie a scheggia peripapillari e albero venoso congesto. d) BAF dell'occhio sintomatico con aree ipo-iperautofluorescenti in area interpapillomaculare.

richiesto un HLA-B51 e valutato la presenza di criteri diagnostici per questa malattia?

Caso clinico - continua (Chiara Sofia De Biasi)

Si, abbiamo richiesto l'HLA-B51 e, in attesa di risposta dal laboratorio, valutato il nostro caso

alla luce dei principali sistemi classificativi per la Malattia di Behçet (Figura 2).

Il nostro paziente presentava un quadro clinico compatibile con questa malattia stando a diversi sistemi classificativi della malattia. Infatti, la presenza di aftosi orale associata a ulcera

Mystery Case in Uveitis

| CLINICAL SIGNS | International Study Group ISG-1990 | International Criteria for Behcet Disease ICD - 2014 | Japanese scoring system 2019 |
|-------------------------------|------------------------------------|--|---------------------------------------|
| Oral ulcers | MANDATORY | 2 points | Major criterion |
| Genital ulcers | Minor criterion | 2 points | Major criterion |
| Uveitis | Minor criterion | 2 points | Major criterion |
| Skin lesion | Minor criterion | 1 point | Major criterion |
| Pathery test | Minor criterion | 1 point | Not included |
| Arthritis | Not included | Not included | Minor criterion |
| Epididimitis | Not included | Not included | Minor criterion |
| Gastro-intestinal involvement | Not included | Not included | Minor criterion |
| Neurological | Not included | 1 point | Minor criterion |
| Vascular | Not included | 1 point | Minor criterion |
| BD diagnosis | Oral Ulcers + 2 minor criteria | ≥ 4 points | 3 major or 1 major + 2 minor criteria |

Figura 2 - Principali criteri diagnostici per la diagnosi di Malattia di Behçet.

genitale, lesioni cutanee e uveite soddisfaceva sia i criteri proposti nel 1990 dall'International Study Group (ulcere orali + 2 criteri minori), sia quelli del ICD del 2004 (≥ 4 punti) che i più recenti criteri dello Scoring System giapponese del 2019 (3 criteri maggiori).

Commento (Emanuela Interlandi)

Quindi ora sappiamo che il quadro clinico presentato dal nostro paziente è compatibile con una diagnosi clinica di Malattia di Behçet, ma che mi puoi dire dell'Uveite? Le caratteristiche presentate dal paziente sono tipiche di un'uveite associata a Malattia di Behçet? Eseguirei anche una fluorangiografia retinica a conferma del sospetto diagnostico.

Caso clinico - continua (Chiara Sofia De Biasi)

Il paziente è stato sottoposto a multimodal imaging e ad angiografia con fluoresceina (Fig. 2)

che evidenziava, nelle fasi dinamiche, il ritardo di riempimento dell'albero venoso nonché la presenza di emorragie peripapillari da sospetta OVCR. Vi è inoltre leakage capillare dai vasi al polo posteriore e il disco ottico mostra dilatazione della rete capillare radiale peripapillare con iperfluorescenza per impregnazione e leakage del colorante nelle fasi intermedio-tardive. All'autofluorescenza in blu (BAF) si nota un'area di irregolare ipo-iperautofluorescenza in sede interpapillomaculare di OD.

Secondo l'algoritmo diagnostico per l'uveite di Behçet proposta dalla Professoressa I. Tugal-Tutkun nel 2021 (fig. 3), considerata la presenza di vitreite e CRVO si poteva considerare "probabile" la diagnosi di uveite di Behçet (58%). Il leakage diffuso dei capillari retinici all'imaging fluorangiografico del nostro paziente aumentava la probabilità al 74%.

Mystery Case in Uveitis

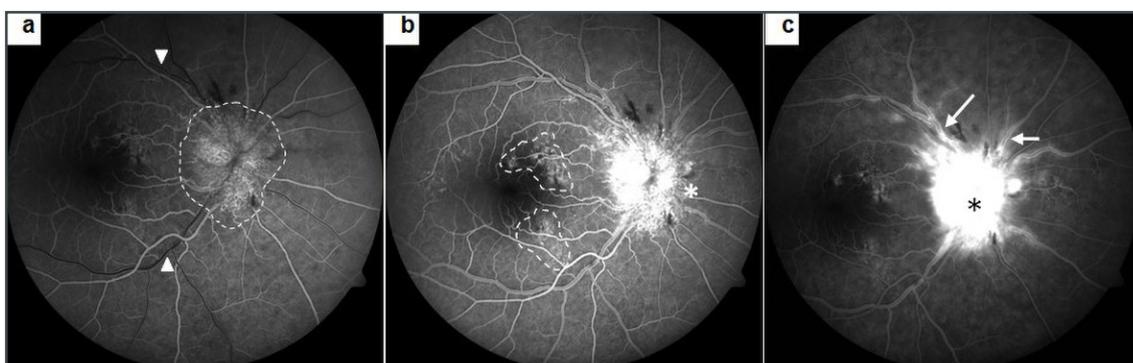


Figura 3 - Esame angiografico con fluoresceina dell'occhio destro: a) tempi precoci dell'esame, visibile riempimento laminare venoso ritardato (arrowheads) rispetto alla norma e la visualizzazione del circolo capillare radiale peripapillare (dashed line). b) tempi intermedi dell'esame caratterizzati da leakage capillare diffuso dalle arteriole maculari (dashed line) e dalla rete capillare radiale peripapillare (asterisco). c) tempi tardivi caratterizzati da progressivi leakage ed impregnazione discale (asterisco nero) ed impregnazione segmentale parietale venosa.

Commento (Emanuela Interlandi)

Aspetterei il risultato dell'HBLA-51. Sarebbe necessario inoltre avviare comunque un workup immuno-infettivologico completo a conferma del sospetto clinico e per una corretta valutazione terapeutica. Quando siamo di fronte al sospetto di una malattia autoimmune è buona prassi procedere con un'accurato workup immunologico per meglio qualificare il profilo autoimmune del paziente ed escludere nel contempo altre malattie che entrano in diagnosi differenziale con la malattia di Behçet soprattutto in presenza di manifestazioni vascolari occlusive, come il Lupus Eritematoso Sistemico e la Sindrome da Anticorpi anti-fosfolipidi. Inoltre, anche innanzi a un sospetto clinico molto forte, dobbiamo escludere la presenza di forme infettive in atto o latenti sia per il definitivo inquadramento diagnostico che per una corretta programmazione terapeutica di tipo immunosoppressivo.

Caso clinico - continua (Chiara Sofia De Biasi)

L'HLA B51 è risultato negativo. Abbiamo quindi

completato il work-up diagnostico con il panel sierologico autoimmune di ANA, p e c-ANCA, ab-antifosfolipidi, FR e ACE e lisozima, e infettivologico comprensivo di Quantiferon TB-Gold, VDRL, TPHA, ab anti-Borrelia Burgdorferi, ab anti Bartonella (data la presenza di papillite) ab anti-HSV1-2, VZV, CMV, EBV e ab anti-Toxoplasma G. Abbiamo quindi programmato una radiografia del torace che risultata negativa.

L'esito degli esami ha evidenziato la negatività di tutti gli esami immunologici sopraelencati ad esclusione del test non treponemico VDRL e il test treponemico TPHA entrambi marcatamente positivi a testimonianza di un'infezione in atto da Sifilide. Il pz veniva quindi ricoverato e trattato con benzilpennicillina im al dosaggio di 24 milioni di unità per 14 gg con regressione clinica della malattia e guarigione del paziente.

Commento (Emanuela Interlandi)

Quindi siamo di fronte a un caso clinico fortemente suggestivo per Malattia di Behçet rivelatosi, a seguito di un approfondito work-up

Mystery Case in Uveitis

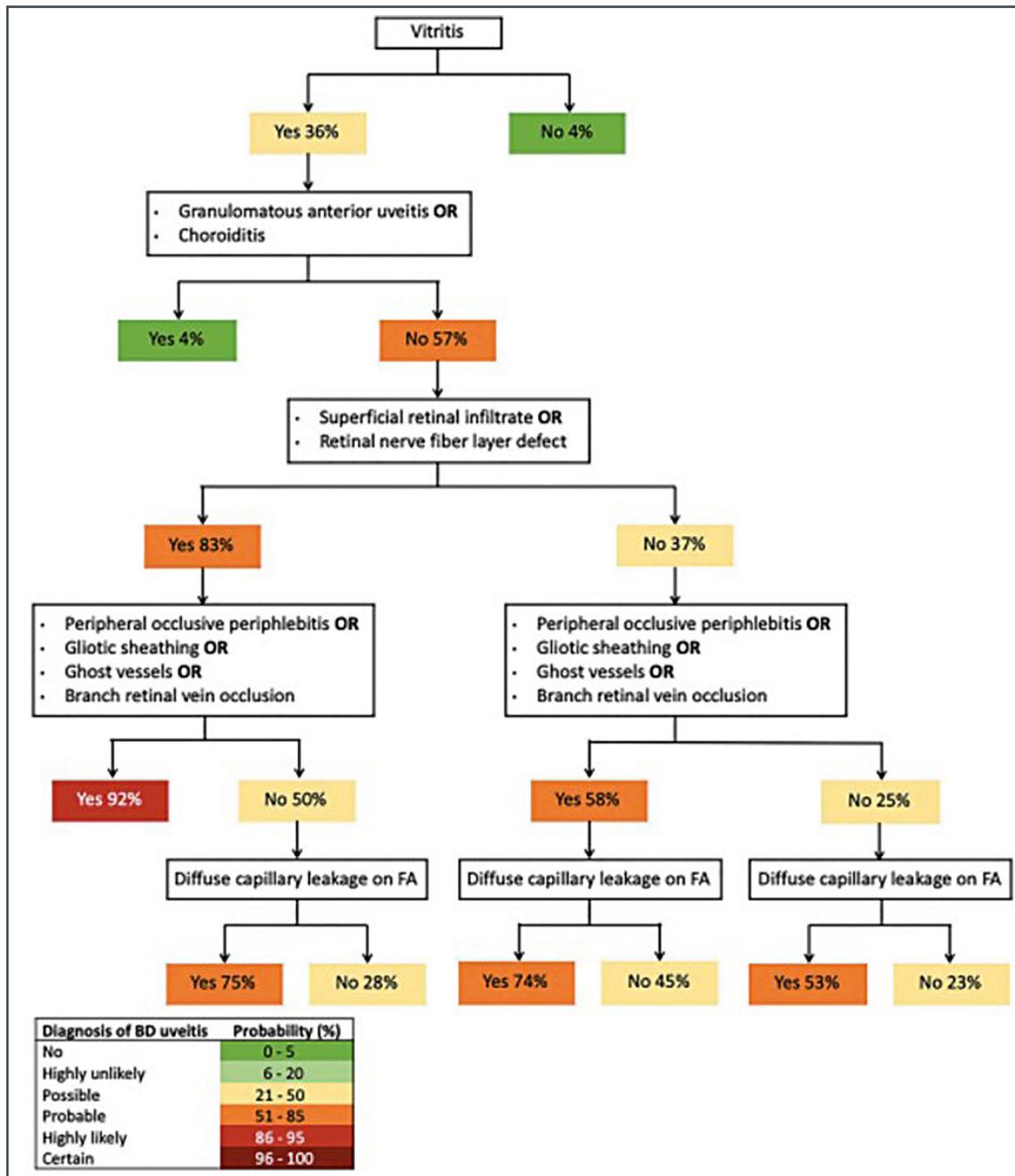


Figura 4 - Algoritmo diagnostico che mostra la probabilità di Uveite di Behçet, da "Tugal-Tukun I. et al An Algorithm for the diagnosis of Behçet Disease Uveitis in Adults. Ocul Immunol Inflamm. 2021 Aug 18;29(6):1154-1163".

diagnostico, un caso di Sifilide Oculare. Questo caso così interessante ci insegna che nell'inquadramento diagnostico delle Uveiti l'indagine clinica per quanto attenta e supportata da

un multimodal imaging oculare suggestivo non possa prescindere da una completa indagine di laboratorio atta ad escludere eziologie e patogenesi diverse finanche di natura infettiva come in

Mystery Case in Uveitis

questo caso. Pensiamo cosa sarebbe accaduto se avessimo trattato il nostro paziente con una terapia immunosoppressiva con farmaci immunosoppressori o biologici mirata al controllo della Malattia di Behçet.

Discussione (Luca Cimino)

L'interessamento oculare in corso di Sifilide è raro e non ci sono segni patognomonic, poiché la sifilide può mascherare diverse altre patologie oculari e per questo viene definita "il grande mimico". Per tale motivo occorre sempre includere nel work up delle uveiti i test specifici e non specifici per la sifilide, associati alla sierologia per HIV. È importante sottolineare come l'uveite luetica posteriore e la panuveite facciano parte della neurolue (o sifilide terziaria) anche se non presenta evidenti segni sistemici della malattia. L'approccio clinico interdisciplinare infatti è fondamentale per la corretta gestione diagnostica e terapeutica del paziente affetto da uveite associata a sifilide. In alcune patologie

infiammatorie con il solo coinvolgimento oculare, come nel sospetto clinico di Malattia di Behçet (es. associata alla positività ad esami non diagnostici come HLA-B51), occorre escludere sempre la diagnosi di sifilide.

Di converso in ambito reumatologico, la contestualizzazione sistemica di segni clinici di coinvolgimento oculare non correlabili alle manifestazioni extraoculari dovrebbe sempre suggerire la proposta della sierologia per la Lue. Come in tutte le malattie infettive, subito dopo l'inizio della terapia antibiotica specifica con benzil-penicillina ci può essere un peggioramento transitorio dei sintomi oculari come sequela della reazione di Jarisch-Herxheimer. Gli steroidi sistemici, sempre in associazione con l'appropriata terapia penicillinica, hanno un ruolo importante nel trattamento dell'uveite posteriore e nell'infiammazione del nervo ottico e comunque dovrebbero essere somministrati, dopo qualche giorno, a basse dosi per evitare o limitare la reazione infiammatoria.

REFERENCES

1. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *International Study Group for Behçet's Disease. Lancet.* 1990 May 5;335(8697):1078-80.
2. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Mar.
3. Kirino Y, Nakajima H. Clinical and genetic aspects of Behçet's disease in Japan. *Intern Med.* (2019) 58:1199–207. doi: 10.2169/internalmedicine.2035-18
4. Tugal-Tutkun I, Onal S., Stanford M., et al. An Algorithm for the Diagnosis of Behçet Disease Uveitis in Adults. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2021;29:1154–1163.
5. Kiss, S., F.M. Damico, and L.H. Young. Ocular manifestations and treatment of syphilis. *Semin Ophthalmol.* 2005. 20(3): p. 161-7.
6. Villanueva AV, Sahouri MJ, Ormerod LD, Puklin JE, Reyes MP. Posterior uveitis in patients with positive serology for Syphilis. *Clin Infect Dis.* 2000;30(3):479–485. doi:10.1086/313689.