

**Raffaele Scarpa**

Professore Ordinario di Reumatologia Fuori Ruolo nell'Università Federico II di Napoli.
Clinica Mediterranea SpA, Napoli.

L'occhio nelle malattie reumatologiche: importanza della collaborazione tra oculista e reumatologo

Abstract: Un impegno dell'occhio è abbastanza comune nei pazienti con malattie reumatologiche ed è il motivo che sostiene la necessità di una assidua collaborazione tra oculista e reumatologo. Un'ampia varietà di disturbi oculari, infatti, può accompagnare e/o in molti casi addirittura precedere la comparsa nel tempo di una malattia reumatologica. In questa rassegna vengono evidenziate la maggior parte delle possibili condizioni cliniche in cui la collaborazione tra oculista e reumatologo facilita un più rapido inquadramento di una tipologia di paziente che nella pratica clinica è tutt'altro che raro.

Keywords: Congiuntivite, Episclerite, Sclerite, Cheratite ulcerativa, Cheratocongiuntivite secca, Uveite, Vasculite dei vasi retinici, Impegno infiammatorio dell'orbita.

Introduzione

Un impegno dell'occhio è abbastanza comune nei pazienti con malattie reumatologiche ed è il motivo di una necessaria e sempre più assidua collaborazione tra oculista e reumatologo. Un'ampia varietà di disturbi oculari può infatti accompagnare e in molti casi, addirittura precedere, la comparsa nel tempo di una malattia reumatologica. Ci riferiamo alla possibile *infiammazione della congiuntiva*, oppure all'*impegno flogistico di episclera e sclera*, al *coinvolgimento della cornea e dell'uvea*, alla *vasculite dei vasi della retina*. Completano il panorama delle

condizioni d'interesse congiunto la neuropatia ottica ischemica, l'impegno delle ghiandole lacrimali e dell'orbita. In tutti questi casi, la collaborazione di oculista e reumatologo renderà possibile un migliore e rapido inquadramento diagnostico con un più precoce e risolutivo approccio terapeutico.

In questa breve rassegna analizzeremo quindi gli aspetti più salienti di questo interessante capitolo della pratica medica corrente che, se ben conosciuto, può ampiamente semplificare l'approccio diagnostico e terapeutico ad un paziente che, per nostra esperienza, è tutt'altro che raro.

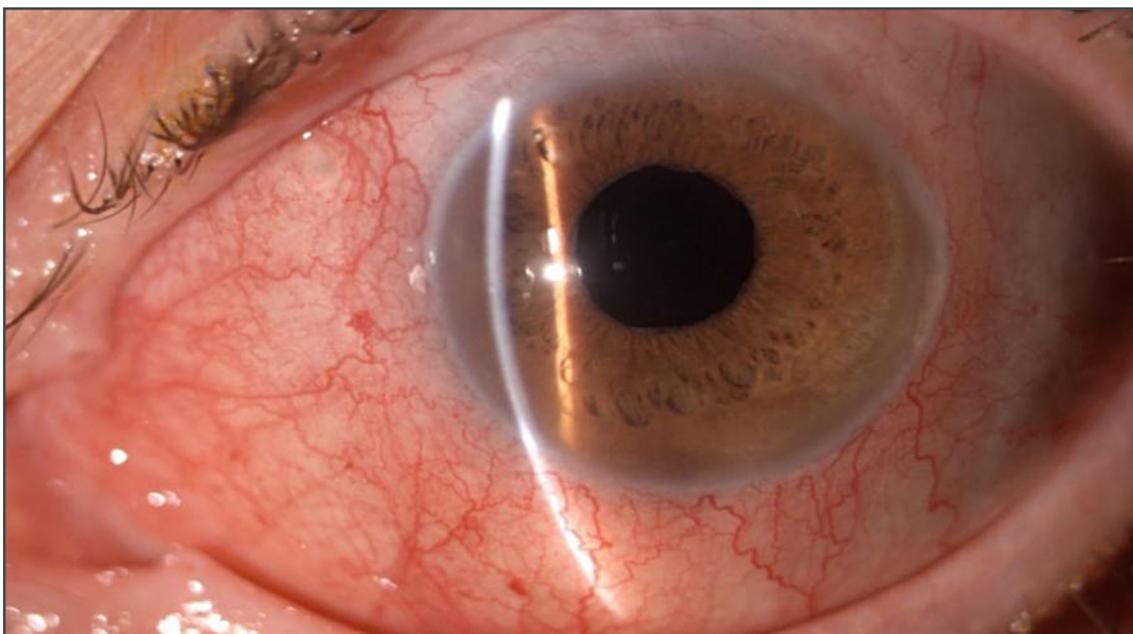


Figura 1 - Quadro di iperemia congiuntivale con reazione episclerale.

Congiuntivite

La congiuntivite è una manifestazione infiammatoria che coinvolge le palpebre e la superficie oculare (Fig. 1). È frequentemente bilaterale e clinicamente è caratterizzata dalla presenza dell'occhio rosso. Fa propriamente parte del quadro clinico delle *artriti reattive*, condizioni reumatologiche in cui la manifestazione articolare, per definizione a liquido sinoviale sterile, è preceduta nel tempo (solitamente non oltre le quattro settimane) da una infezione intestinale o urinaria. È possibile l'associazione con l'aplotipo HLA-B27. I germi più frequentemente coinvolti includono la chlamydia, la salmonella, la shigella e la yersinia. Tipicamente l'impegno è oligoarticolare (coinvolgimento di meno di cinque grosse e/o medie articolazioni, prevalentemente degli arti inferiori) e si esaurisce in un periodo di tempo che varia dai 3 ai 5 mesi e solo in una piccola percentuale di casi recidiva o cronicizza. La patogenesi di tale condizione sarebbe legata ad una somiglianza strutturale a livello molecolare (*teoria del molecular mimicry*)

tra i peptidi del germe coinvolto e dell'aplotipo HLA-B27. Ciò scatenerrebbe nell'ospite la risposta infiammatoria aberrante, che tipicamente si localizza a livello articolare.

Episclerite

L'episclerite esordisce in maniera acuta. Predomina il quadro clinico la presenza di un occhio parzialmente o diffusamente rosso, con una marcata irritazione (Fig. 2) oppure la forma nodulare che si caratterizza per la presenza di noduli rialzati e ben definiti sulla superficie episclerale (Fig. 3).

Quando l'impegno è bilaterale, esso è quasi sempre associato ad una malattia immunomediata. In ambito reumatologico il quadro episcleritico complica solitamente l'artrite reumatoide, il lupus sistemico, la malattia di Behcet, l'artrite reattiva e le spondiloartriti in corso di malattie infiammatorie intestinali.

Sclerite

Circa il 50% dei pazienti con sclerite ha una

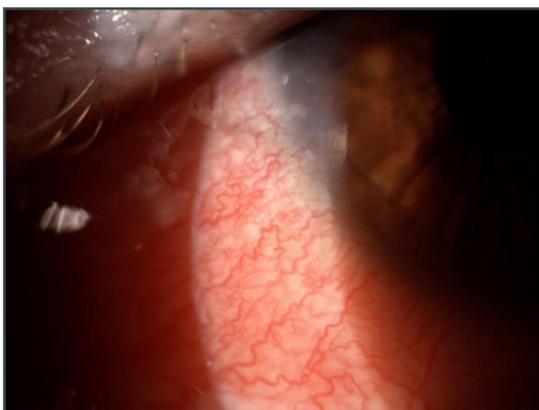


Figura 2 - Quadro di episclerite diffusa.

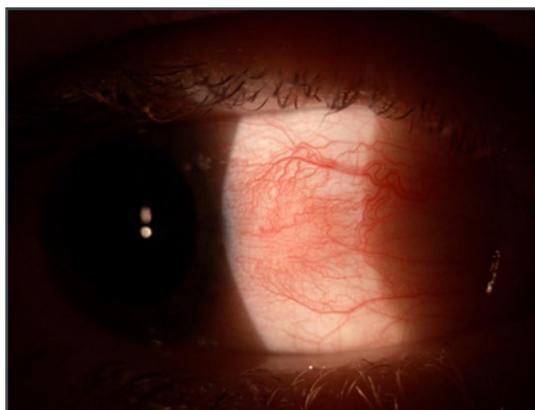


Figura 3 - Quadro di episclerite nodulare.

forma secondaria ad una malattia infiammatoria sistemica, spesso una vasculite. L'occhio appare rosso ed il paziente lamenta fotofobia. Il dolore oculare è intenso, specie di notte, rendendo difficoltoso il riposo e spesso coinvolge anche l'orbita. La sclerite è frequente nei pazienti con artrite reumatoide, lupus sistemico, policondrite ricorrente ed artriti reattive. In particolare, nel caso della *policondrite ricorrente*, dovrà allertare il clinico, per il corretto inquadramento diagnostico, il frequente coinvolgimento infiammatorio nel paziente delle cartilagini dell'orecchio e del naso con la possibile estensione della sintomatologia d'impegno anche a laringe e trachea.

Ulcerazione corneale o cheratite ulcerativa

Le ulcerazioni corneali si distinguono in due categorie, quelle di origine infettiva e quelle di origine non-infettiva. In queste ultime includiamo la forma in corso di malattie autoimmuni reumatologiche. Il paziente, se sintomatico, presenterà edema della congiuntiva con iperemia e irritazione dell'occhio. Si associa frequentemente ad un quadro di cheratite ulcerativa l'artrite reumatoide, il lupus sistemico e due forme di vasculite la *Granulomatosi con poliangioite* e la *Poliarterite nodosa*.

La *Granulomatosi con poliangioite* (*ex vasculite*

di Wegener) è una forma che si caratterizza per un quadro clinico che solitamente è preceduto nel tempo da una storia di sinusite cronica, da ulcerazioni della mucosa nasale con rinorea purulenta, da ulcerazioni orali, e da infiammazione della mucosa faringo-laringo-tracheale. L'impegno vasculitico può colpire il polmone con la formazione dei caratteristici granulomi che occupano l'interstizio dei setti alveolari con la formazione di noduli, talvolta centralmente scavati, ben visibili già con un comune esame standard del torace. La vasculite può interessare anche il rene (di solito dopo il polmone), con un quadro di glomerulonefrite necrotizzante. È caratteristica della granulomatosi con poliangioite la presenza nel siero degli ammalati degli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA) diretti, nel 90% dei casi, contro la proteinasi 3 (*anti PR-3*).

L'altra forma vasculitica che abbiamo ricordato è la *Poliarterite nodosa* che impegna i medi e piccoli vasi e non si associa mai alla presenza degli ANCA nel siero dei pazienti affetti. La malattia è multisistemica, potendo colpire diversi organi ed apparati. Caratteristica è la neuropatia dei nervi periferici per compromissione dei vasa nervorum, il coinvolgimento renale con manifestazioni multiple infartuali, la livaedo reticularis,

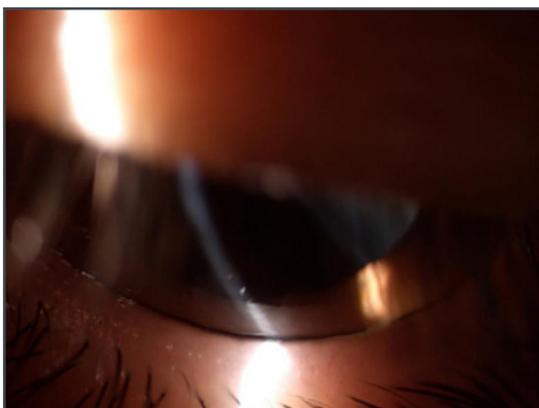


Figura 4 - Chiedendo al paziente di guardare in basso ed inquadrando con la lampada a fessura e fascio di luce ristretto la cornea e la rima palpebrale, si evidenzia l'altezza del menisco lacrimale che in questa immagine è carente per la secchezza oculare.



Figura 5 - Alterazioni corneali epiteliali in una paziente con sindrome di Sjogren.

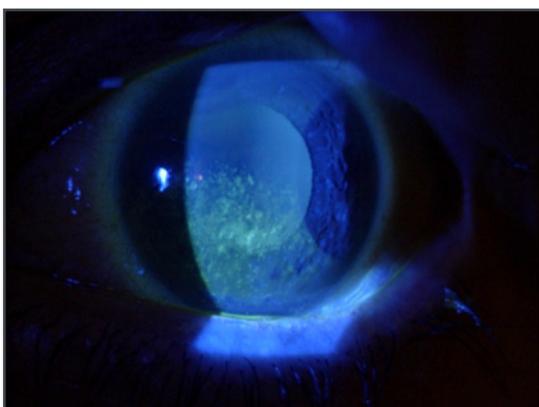


Figura 6 - Stessa paziente della foto precedente dopo colorazione con Fluoresceina.

la presenza di ulcere cutanee necrotizzanti o di una porpora palpabile, l'impegno intestinale con la caratteristica arterite mesenterica, un impegno vasculitico retinico.

Cheratocongiuntivite secca

Le cellule epiteliali della congiuntiva e della superficie della cornea sono, fisiologicamente, continuamente idratate dalle lacrime. Se vi è una interruzione della produzione di queste, la conseguente essiccazione delle cellule superficiali della congiuntiva e della cornea, porta ad una infiammazione tessutale nota come

cheratocongiuntivite secca.

Riconosciamo due forme principali di cheratocongiuntivite secca (anche se in alcuni casi le due tipologie possono coesistere):

1. La **forma da deficit di lacrime**, causata da un'insufficiente lubrificazione della superficie oculare causata dalla produzione di una quantità decisamente inadeguata di lacrime.
2. La **forma da evaporazione** che dipende da una insufficiente lubrificazione della superficie oculare per la produzione di lacrime che evaporano rapidamente perchè di scarsa qualità.

La forma di cheratocongiuntivite da deficit di lacrime pur essendo il più delle volte una condizione idiopatica, osservabile nelle donne in menopausa, è una componente caratteristica della *sindrome di Sjogren* (Fig. 4, 5 e 6). Essa però può complicare il quadro di altre malattie reumatologiche quali l'artrite reumatoide e/o il lupus sistemico ed in questi casi viene considerata una forma secondaria. Nella Sindrome di Sjogren oltre alla secchezza oculare è frequente la secchezza della bocca e talvolta, anche della vagina. Solitamente

le pazienti lamentano bruciore degli occhi, con la sensazione di corpo estraneo e/o una intolleranza alla luce. Possono talvolta riportare all'anamnesi un dolore acuto trafittivo degli occhi con sensazione di stanchezza e/o affaticamento e/o offuscamento fluttuante della vista. L'esame con la lampada a fessura permette di esaminare le ghiandole lacrimali, la congiuntiva, le palpebre e le ghiandole di Meibomio che producono lipidi e proteine che assicurano una buona qualità del film lacrimale. La consistenza della produzione del film lacrimale si ottiene con la valutazione della sua stabilità con il test alla fluoresceina o della sua quantità con il test di Schirmer. La diagnosi di Sindrome di Sjogren viene infine supportata dalla dimostrazione nel siero dei pazienti degli anticorpi anti-ENA (*Extractable Nuclear Antigen*) tipicamente rivolti verso la specificità antigenica SSA/Ro.

Uveite

L'impegno dell'uvea va distinto in:

1. **impegno della porzione anteriore** che include iride e corpo ciliare;
2. **impegno della porzione posteriore** che include coroide e retina;
3. **forme intermedie che interessano il vitreo e la retina periferica**;
4. **panuveite** che colpisce globalmente l'interno dell'occhio.

L'impegno dell'uvea anteriore è caratterizzato da dolore ed arrossamento dell'occhio. È molto frequente nelle spondiloartriti, particolarmente nelle forme associate all'aplotipo HLA-B27 come nel caso della spondilite anchilosante.

Spesso è unilaterale e può recidivare o nello stesso occhio o nel controlaterale.

Una uveite non-anteriore ricorrente, caratterizzata da ripetuti attacchi non completamente risolvibili deve far pensare alla *Malattia di Behçet* sebbene questa debba essere sospettata anche nei casi di un impegno posteriore dell'uvea, nelle forme intermedie e/o panuveitiche.

Sarà comunque importante ai fini classificativi la storia e/o il riscontro nel paziente di *una artrite migrante delle grandi articolazioni*, di *aftosi ricorrente orale e/o genitale*, dell'*eritema nodoso*, di *occlusione trombotica arteriosa e venosa*, con tendenza alla formazione di aneurismi. La diagnostica differenziale dovrà escludere tra le possibili cause non reumatologiche la sarcoidosi e le cause infettive come la malattia di Lyme, l'infezione erpetica, la tubercolosi e la toxoplasmosi.

Vasculite dei vasi retinici

Una vasculite dei vasi retinici e degli spazi perivascolari colpisce prevalentemente le vene e meno tipicamente le arteriole tranne nel caso di pazienti con vasculite ANCA correlata o con

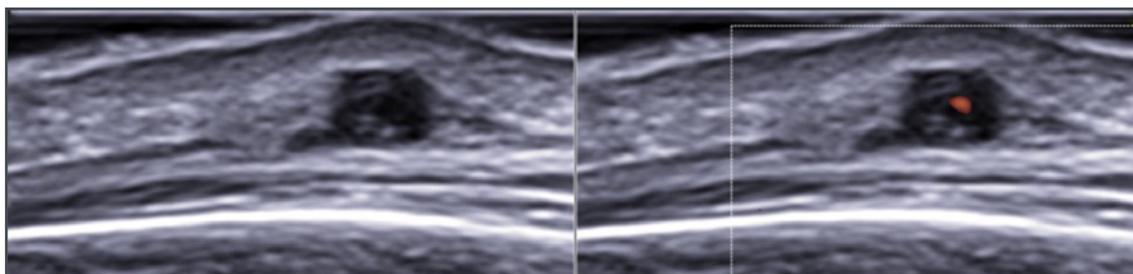


Figura 7 - Vasculite dell'arteria temporale in scansione trasversale. Si apprezza l'ispessimento concentrico dell'arteria temporale (Halo Sign) in scala di grigi (a sinistra) e con segnale Doppler (a destra).

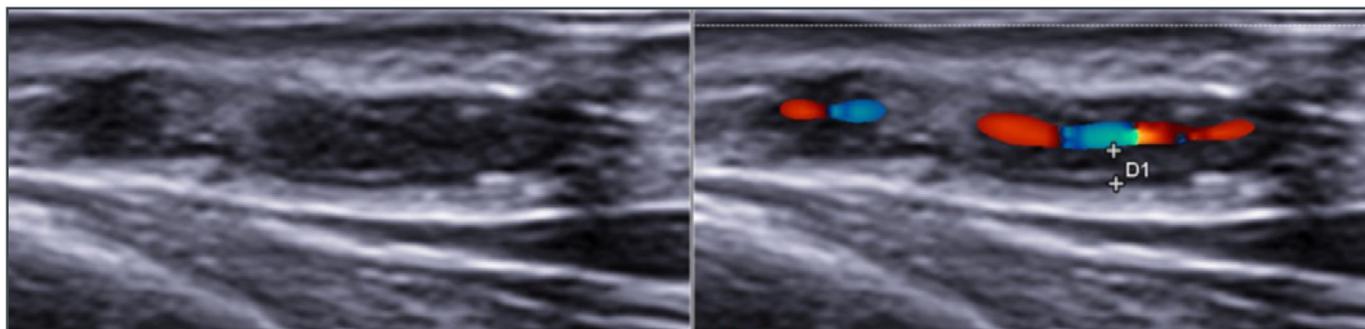


Figura 8 - Arterite temporale. Ispessimento del complesso medio-intimale in scansione longitudinale.

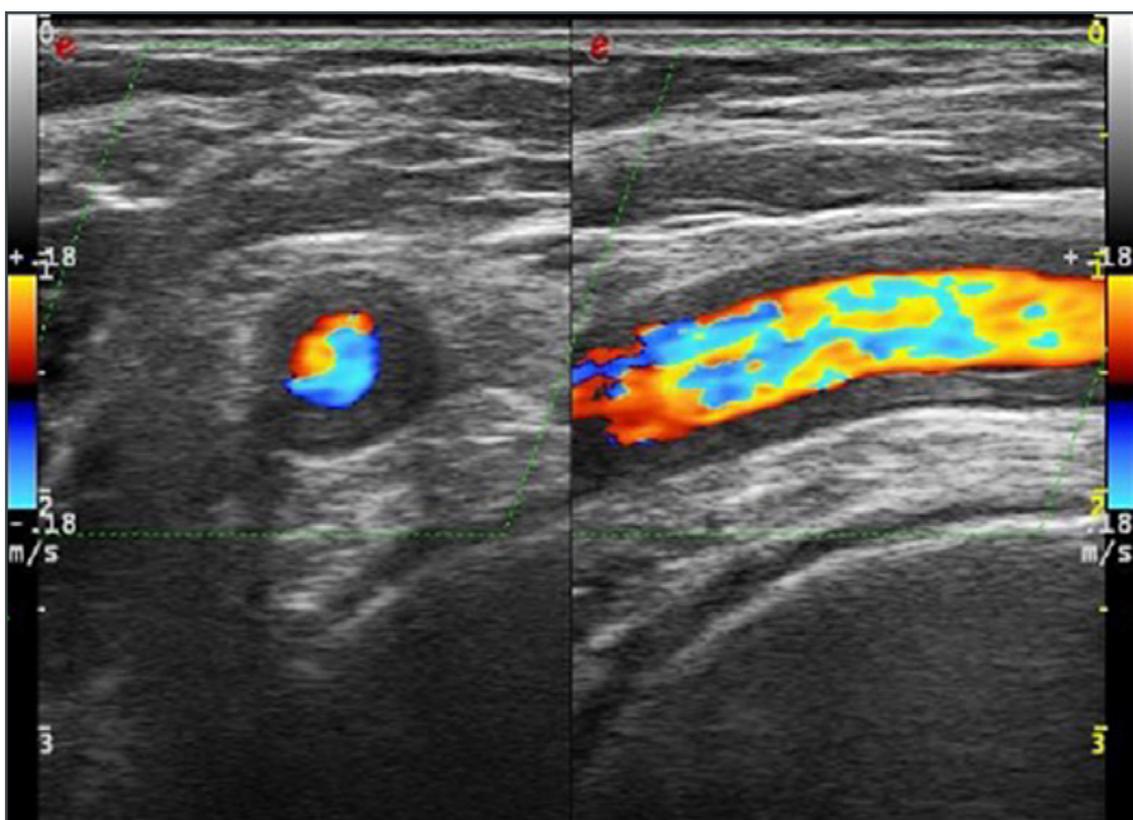


Figura 9 - Vasculite dell'arteria ascellare in corso di arterite gigante-cellulare. L'immagine mostra l'ispessimento concentrico del complesso medio-intimale in scansione trasversale (a sinistra) e longitudinale (a destra). Si noti come l'ispessimento vascolare appaia uniforme e circonferenziale.

lupus sistemico o con poliarterite nodosa. L'impegno è solitamente bilaterale e può complicarsi con l'occlusione trombotica dei vasi retinici interessati.

La vasculite retinica può peggiorare anche il quadro dell'uveite posteriore, soprattutto nel caso della malattia di Behcet. Il paziente si presenta con l'"occhio bianco", lamenta una

visione offuscata, la presenza di scotomi e di corpi mobili. Talvolta è presente una difficoltà ad apprezzare i colori o una visione distorta.

Neuropatia ottica ischemica

La neuropatia ottica ischemica è dovuta all'infarto del nervo ottico che causa la perdita della vista. Ne esistono due forme: una *non arteritica*

ed una *arteritica*. Quella arteritica è secondaria all'*arterite a cellule giganti* (nota anche come arterite di Horton).

In questo caso è importante un corretto ed altrettanto rapido inquadramento diagnostico. Dovrà alertare il clinico la storia di un paziente che lamenta un malessere generale, dolori e dolorabilità muscolare, cefalea temporale, dolore del cuoio capelluto alla pettinatura, claudicatio mandibolare prevalentemente scatenata dalla masticazione ed alterazione del visus (soprattutto *amaurosi fugace*).

Gli esami di laboratorio evidenziano un marcato incremento degli indici di flogosi (in particolare della VES e della PCR). La terapia cortisonica va rapidamente iniziata, onde scongiurare la perdita del visus, anche prima di eseguire a scopo diagnostico la biopsia dell'arteria temporale. Quest'ultima va comunque effettuata non oltre le due settimane dall'inizio dello steroide, in quanto gli effetti di quest'ultimo possono ridurre la capacità diagnostica dell'accertamento istologico.

Altrettanto utile, ma in mani esperte, l'ultrasonografia dell'arteria temporale e delle arterie ascellari che può evidenziare l'ispessimento omogeneo della parete vascolare con il cosiddetto "*segno dell'alone*" ("*halo sign*") (Fig. 7, 8 e 9). Completano l'iter diagnostico nel sospetto di un coinvolgimento vasculitico sistemico l'esecuzione di una angio-TAC e/o di una angio-RMN e/o di una PET con fluorodesossiglucosio per dimostrare il possibile impegno dell'aorta e/o delle carotidi e/o delle succlavie. La terapia prevede l'uso del cortisone associato nei casi più severi al methotrexate o all'inibitore dell'IL-6.

Impegno infiammatorio dell'orbita

L'impegno infiammatorio dell'orbita include il

coinvolgimento di diverse strutture che sono contenute, oltre l'occhio, nello spazio orbitale. Ci riferiamo ai muscoli extra oculari, alle ghiandole lacrimali, che abbiamo già precedentemente trattato, ed il tessuto adiposo.

I sintomi variano in base alla struttura coinvolta ed al grado di infiammazione. Il paziente può infatti accusare dolore, rigonfiamento dell'orbita, visione doppia, edema della congiuntiva, esoftalmo.

Nelle forme più severe è possibile la compressione del nervo ottico o per l'esoftalmo una infiammazione della cornea.

Nell'ambito della patologia reumatologica si associano alla patologia orbitaria la Granulomatosi con poliangioite, già trattata in precedenza e la *malattia Ig4 correlata*, condizioni che vanno sempre considerate nell'inquadramento diagnostico. Nel caso particolare della malattia Ig4 correlata, la possibile massa simil-tumorale può infiltrare i tessuti orbitali o le ghiandole lacrimali dando così origine ad un quadro di impegno orbitario. Per l'inquadramento diagnostico è quasi sempre necessario il riscontro bioptico in quanto i livelli sierici di Ig4 non sono sempre elevati. Un impegno dell'orbita è anche possibile, ma meno frequente, in associazione all'artrite reumatoide ed al lupus sistemico.

L'autore ringrazia il Prof. Vincenzo Orfeo Responsabile dell'Unità Operativa di Oculistica della Clinica Mediterranea S.p.A di Napoli per le foto 1,2,3,4,5 e 6 ed il Dott. Niccolò Possemato Dirigente dell'UOC di Reumatologia, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia per le foto 7,8 e 9, gentilmente da entrambi fornite ed inserite nel testo, per una migliore comprensione dello stesso.

REFERENCES

1. Rosenbaum JT. The eye and rheumatic disease. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*. 10th ed; 2017:645-653.
2. Hannu T. Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011; 25 (3): 347-357.
3. Schmitt SK. Reactive Arthritis. *Infect Dis Clin North Am*. 2017; 31: 265-277.
4. Jabs DA, Mudum A, Dunn JP, Marsh MJ. Episcleritis and scleritis: clinical features and treatment results. *Am J Ophthalmol*. 2000; 130 (4): 469-476.
5. Ntatsaki E, Watts RA, Scott DG. Epidemiology of ANCA- associated vasculitis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2010; 36:447-461.
6. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, et al. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systemic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum*. 2010; 62:616-626.
7. Mariette X, Crisswell L. Primary Sjogren's Syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 378:931-939.
8. Banares A, Jover J, Fernandes-Gutierrez B et al. Patterns of uveitis as a guide in making rheumatologic and immunologic diagnoses. *Arthritis Rheum*. 1997; 40:358-370.
9. Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B, et al. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine*. 2001; 80:263-270.
10. Chang JH, McCluskey PJ, Franczo F, Wakefield D. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol*. 2005; 50:364-388.
11. Yazici Y, Hatemi G, Bodaghi B, Cheon JH, Suzuki N, Ambrose N, Yazici H. Behcet syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Sep 16:7(1):67.
12. Buttgereit F, Dejaco C, Matteson EL, et al. Polymyalgia Rheumatica and giant cell arteritis: a systematic review. *JAMA*. 2016; 315(22):2442-2458.
13. Gonzales-Gay MA, Barros S, Lopes-Diaz MJ, et al. Giant cell arteritis: disease pattern of clinical presentation in a series of 240 patients. *Medicine*. 2005; 84:269-276.
14. Lutt JR, Lim LL, Phal PM, Rosenbaum JT. Orbital inflammatory disease. *Semin. Arthritis Rheum*. 2008; 37(4):207-222.