

## Immunosoppressori nella malattia di Behçet

P. PIVETTI PEZZI, G. CATARINELLI, M.P. PAROLI

### Immunosuppressive therapy in Behçet's disease

*Immunosuppressive therapy seems to be the treatment of choice in Behçet's disease if administered early, at adequate dosages and for relatively long periods of time. Corticosteroids can be very effective during the initial stages of the disease, but the frequent and rapid onset of dependence and resistance to these drugs limits their usefulness. The Authors report a case of Behçet's disease treated with the immunosuppressive alkylating agent chlorambucil. The patient, a 39 year old white male, presented the following clinical and laboratory findings: aphthae buccalis and genitalis, diffused uveitis with marked retinal vasculitis, pyoderma, diffused arthralgia, relapsis hydrarthrosis, HLA B5 marker, circulating immunocomplexes and increased serum C4.*

*Chlorambucil was initially administered in a single 5 mg daily dose, after 3 months of corticosteroid (prednisone) treatment. The dosage of chlorambucil was increased by 2.5 mg/week until a daily dose of 12.5 mg was reached. Meanwhile, corticosteroid treatment was withdrawn. After 5 months of treatment, there was complete remission of eye inflammation as well as remarkable general improvement. Dosages of chlorambucil were progressively decreased over the next 7 months. C4 serum levels returned to normal. Relapses of eye inflammation were sporadic and mild and appeared more amenable to corticosteroid treatment.*

*These results confirm the previous observation of 51 patients after early administration of chlorambucil: overall improvement of their clinical condition and prognosis of Behçet's disease was demonstrated.*

**Key words:** Behçet's disease, chlorambucil, immunosuppressive drugs, uveitis.

### Introduzione

La malattia di Behçet (MB) è un'entità polimorfa caratterizzata da afte orali e genitali, lesioni cutanee e oculari, artrite, tromboflebiti, interessamento viscerale e del sistema nervoso centrale (Fig. 1). L'etiolo-

Istituto di Oftalmologia, Università «La Sapienza», Roma.

Per la corrispondenza: Prof. Paola Pivetti Pezzi, Istituto di Oftalmologia, Policlinico Umberto I, Viale del Policlinico, 00161 Roma.

gia è tuttora sconosciuta mentre sembra probabile una patogenesi autoimmune ed una predisposizione genetica.

Le manifestazioni oculari rappresentano le alterazioni a prognosi più grave, in quanto i 2/3 dei casi evolvono verso la cecità, in media, dopo quattro anni dall'insorgenza della sintomatologia oculare<sup>6</sup>. Soltanto l'interessamento cardiovascolare e neurologico può essere, nel 7% dei casi, ugualmente invalidante e, a volte, anche a prognosi infausta quoad vitam.

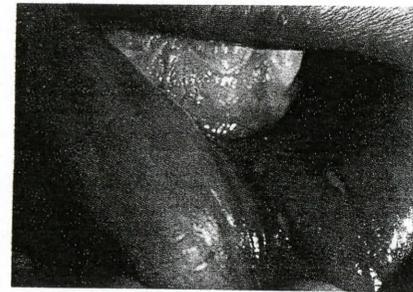


FIG. 1. — Malattia di Behçet: afte orali.

L'elemento caratterizzante la malattia oculare è la vasculite retinica, espressione dell'angioite obliterante riscontrabile istologicamente a livello di tutti gli organi interessati. La progressiva sclerosi ed occlusione delle arterie retiniche porta all'atrofia ottica e alla costituzione del caratteristico «fondo oculare senza vasi» degli stadi terminali (Fig. 2). L'iridociclite con ipopion e, soprattutto, l'uveite diffusa con prevalente interessamento posteriore (coroidite, corioretinite, papillite) sono le altre manifestazioni oculari di più frequente riscontro (Fig. 3).

La terapia corticosteroidea, unico presidio terapeutico a disposizione fino a qualche anno fa, si è dimostrata efficace solo nelle fasi iniziali della malattia per il frequente e rapido instaurarsi di corticodipendenza e corticoresistenza, che rendono inefficace, se non dannoso, il trattamento e ingravescente

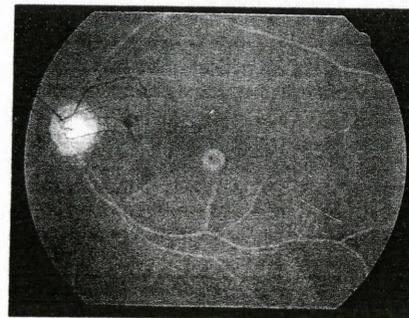


FIG. 2. — Malattia di Behçet: stadio terminale della vasculite retinica con vasi ombra, atrofia ottica, emorragie retiniche e neovascolarizzazione in sede parapapillare.

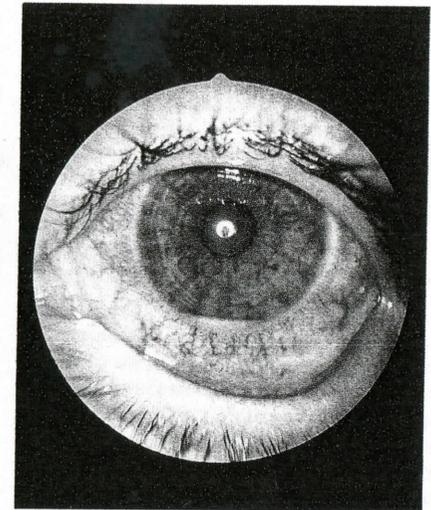


FIG. 3. — Malattia di Behçet: iridociclite con ipopion.

ed inarrestabile il decorso della malattia.

I farmaci immunosoppressori, ed in particolare gli agenti alchilanti, entrati di recente nel trattamento della MB hanno contribuito a migliorare considerevolmente la prognosi della malattia garantendo lunghi periodi di remissione clinica ed una più lenta evoluzione della vasculite retinica.

Attualmente la terapia immunosoppressiva sembra costituire il trattamento di elezione della MB, soprattutto se instaurata tempestivamente nelle fasi precoci, a dosaggi adeguati e per periodi di tempo relativamente lunghi. Ci è sembrato pertanto interessante descrivere un caso di MB, trattato con clorambucil, particolarmente esemplificativo per il successo clinico e prognostico ottenuto.

### Caso clinico

*Anamnesi.* M.T., sesso maschile, età 39 aa. Esordio della sintomatologia oculare 2 anni prima della nostra osservazione con improvvisa diminuzione della acutezza visiva in OD, associata a dolore, fotofobia e lacrimazione. Il paziente veniva ricoverato presso una divisione oculistica

dove veniva posta diagnosi di uveite ed effettuata terapia con midriatici per uso topico e cortisonici per via locale e generale, con notevole miglioramento della sintomatologia soggettiva. Un anno più tardi, accusava una nuova, improvvisa diminuzione visiva in OD e veniva nuovamente ricoverato con diagnosi di trombosi parcellare della vena centrale della retina e periflebite retinica. Il trattamento con antiaggreganti piastrinici, vasoprotettori e cortisonici non determinava alcun miglioramento sintomatologico.

Giunto alla nostra osservazione si metteva in evidenza una anamnesi generale molto interessante, caratterizzata da afte orali recidivanti da oltre venti anni; frequenti episodi di afte genitali da circa dieci anni; piodermiti diffuse, fugaci e recidivanti da dieci anni; reattività cutanea aspecifica da circa un anno; altrie vaganti con tumefazioni dolenti ed arrossate a carico delle piccole e medie articolazioni ed idrurato recidivante a carico del ginocchio sinistro da circa sei anni con meniscectomia cinque anni prima. L'afiosi bipolare, le manifestazioni cutanee ed articolari erano, peraltro, presenti anche al momento della nostra osservazione. Si evidenziava, inoltre, a carico dell'occhio destro, una uveite diffusa associata a marcata vasculite e perivasculite retinica ed atrofia ottica, con visus ridotto ad 1/50. Nell'occhio sinistro erano presenti solo segni iniziali fluorangiografici di vasculite retinica ed il visus era di 10/10.

Gli esami di laboratorio mettevano in evidenza le seguenti alterazioni: 1) VES elevata (38 mm alla 1<sup>a</sup> h); 2) immunocomplessi circolanti positivi — ICC (Clq binding assay 9%); 3) aumento del livello sierico della frazione C4 del complemento (50 mg/dl). Il risultato della tipizzazione HLA era il seguente: Locus A: A2, A28; Locus B: B5; Locus C: Cw4. Le Ig sieriche risultavano nella norma e gli anticorpi antimuscolo liscio, antimitochondrio, anticellule parietali gastriche e antinucleo negativi. I risultati degli altri esami di laboratorio da noi effettuati di routine nell'approccio ai pazienti con patologia infiammatoria uveale, evidenziavano valori nella norma.

In accordo con i criteri diagnostici proposti dal Comitato di Ricerca sulla Malattia di Behçet del Giappone<sup>10</sup> (Tab. I), la presenza di tutti i sintomi maggiori (afte orali e genitali, interessamento oculare e cutaneo) e di un sintomo minore (coinvolgimento articolare) permetteva di porre la diagnosi clinica di forma completa di MB. Ulteriore conferma diagnostica era fornita dalla specificità HLA B5 e, in misura minore, dalla positività degli ICC e dall'incremento del livello sierico della frazione C4 del complemento.

TABELLA I. — Criteri diagnostici della malattia di Behçet secondo il Comitato di Ricerca sulla Malattia di Behçet del Giappone (Shimizu, 1974)

#### Sintomi maggiori

- 1) Afte orali
- 2) Lesioni cutanee
  - Follicoliti e eruzioni acneiformi
  - Eruzioni eritema nodoso-simili
  - Thrombophlebitis migrans
  - Iperreattività della cute
- 3) Lesioni oculari
  - Uveite con o senza ipopion recidivante
  - Corioretinite
  - Vasculite retinica
- 4) Afte genitali

#### Sintomi minori

- 1) Artralgie e/o artrite
- 2) Lesioni viscerali (intestinali, polmonari, renali, cardiache, ecc.)
- 3) Epididimiti
- 4) Lesioni vascolari (occlusioni, aneurismi, ecc.)
- 5) Complicazioni del sistema nervoso centrale
  - sindrome del tronco cerebrale
  - sindrome meningo-encefalomielitica
  - stato confusionale

#### Tipi di malattia di Behçet

- 1) Forma completa: tutti i 4 sintomi maggiori compaiono nel decorso clinico del paziente
- 2) Forma incompleta:
  - a) 3 dei 4 sintomi maggiori
  - b) lesioni oculari tipiche e 1 sintomo maggiore
- 3) Forma sospetta: 2 sintomi maggiori
- 4) Forma possibile: 1 sintomo maggiore

**Decorso clinico e terapia.** Il paziente veniva inizialmente sottoposto, oltre che alla terapia locale per l'uveite in atto, a terapia steroidea per via sistemica (prednisone 25 mg pro die) per la durata di ca. un mese, con completa risoluzione della flogosi uveale. Poco dopo la sospensione del trattamento steroideo, peraltro effettuata secondo dosi scalari, si registrava una nuova recidiva in OD sotto forma di grave iridociclite con ipopion, associata ad una riacutizzazione della sintomatologia aftosa e cutanea che richiedeva un aumento del dosaggio (prednisone 50 mg pro die) e della durata (tre mesi) del trattamento steroideo. Al termine di quest'ultimo ciclo di terapia, ed in corso di riduzione scalare del prednisone si verificava un nuovo episodio di uveite con ipopion, non più dominabile con la terapia steroidea locale e generale ad alti dosaggi.

Sulla base della constatazione dell'inefficacia della terapia corticosteroidica e dell'insorgere di una corticodipendenza, si ospedalizzava il paziente e si iniziava un trattamento immunosoppressivo con clorambucil (0,1-0,2 mg/kg al giorno). La dose giornaliera iniziale di 5 mg venne

progressivamente aumentata di 2,5 mg alla settimana, mentre veniva gradualmente ridotta la dose giornaliera di prednisone sino alla completa sospensione del trattamento steroideo nell'arco di 3 mesi.

I primi evidenti segni del miglioramento della flogosi uveale si manifestarono dopo circa 40 giorni dall'inizio del ciclo, allorché la dose giornaliera di clorambucil era pari a 12,5 mg. In virtù della buona risposta clinica tale dose fu mantenuta per la durata di 5 mesi, nel corso dei quali si assisteva alla graduale, completa risoluzione del quadro flogistico oculare e ad un notevole miglioramento della sintomatologia generale. Si procedeva, quindi, ad una progressiva riduzione del dosaggio di clorambucil sino alla completa sospensione del trattamento, la cui durata complessiva fu di circa 12 mesi.

Durante l'intero periodo di terapia immunosoppressiva il paziente fu sottoposto a frequenti controlli emocromocitometrici, che non mostrarono mai significative riduzioni della conta leucocitaria e piastrinica tali da giustificare una riduzione od una sospensione del trattamento. Al termine di quest'ultimo, il livello sierico della frazione C4 del complemento risultava nei limiti della norma ad ulteriore conferma del superamento della fase di attività della malattia.

Negli anni successivi al trattamento con clorambucil il paziente ha goduto di lunghi periodi di benessere sia oculare che generale. Le recidive di flogosi uveale nell'occhio destro sono diventate, infatti, sporadiche, di modesta entità e sensibili alla terapia steroidea locale e peribulbare. Nell'occhio sinistro si è osservata soltanto una lieve progressione della vasculite retinica senza alcun riscontro funzionale. Infatti, ad otto anni di distanza dalla nostra prima osservazione l'acutezza visiva è ancora di 10/10. Anche le manifestazioni extraoculari hanno tratto evidente giovamento della terapia immunosoppressiva con riduzione di intensità e di frequenza delle recidive mucose, cutanee ed articolari che, in questi ultimi 6 anni, hanno richiesto soltanto brevi cicli di trattamento con farmaci antinfiammatori non steroidei.

#### Discussione

I farmaci immunosoppressori sono entrati nella terapia delle uveiti da poco più di un decennio. Data la loro tossicità essi devono essere impiegati soltanto nel trattamento di alcune gravi sindromi uveitiche che condu-

cono a cecità, nelle quali l'attività infiammatoria non viene sufficientemente controllata da una corticoterapia sistemica ed in cui la corticodipendenza comporta rischi iatrogeni ancora maggiori<sup>1,3,7</sup>. Allo stato attuale la malattia di Behçet sembra essere l'unica forma di uveite, insieme ai casi più gravi di oftalmia simpatica, in cui il trattamento con immunosoppressori risulta la terapia antinfiammatoria più efficace e quindi di scelta anche nelle fasi precoci della malattia<sup>1,7-9</sup>.

Nelle fasi iniziali le manifestazioni oculari e sistemiche rispondono bene anche al trattamento corticosteroidico, ma con il progredire del processo morboso diventano sempre più dipendenti e refrattarie alla terapia steroidea e le lesioni a carico della corioretina e del nervo ottico risultano irreversibili e invalidanti. I farmaci immunosoppressori sono in grado di risolvere la corticodipendenza e resistenza proprie della MB, permettendo lunghi periodi di remissione e rendendo efficace la terapia steroidea sistemica nei periodi di riacutizzazione della flogosi uveale.

Gli immunosoppressori più comunemente usati sono gli agenti alchilanti come il clorambucil e la ciclofosfamide e gli antimetaboliti purinici come l'azatioprina. Anche secondo la nostra esperienza nella MB il clorambucil sembra il farmaco immunosoppressore più efficace, più facile da maneggiare, più tollerato e con minor rischio di effetti collaterali se si eccettua l'azoospermia<sup>1,3,7-9</sup>.

La durata complessiva del trattamento varia normalmente da 8 a 14 mesi, se ben tollerato dal punto di vista ematologico; è possibile la ripetizione del ciclo a distanza di tempo e per periodi più brevi.

Generalmente un miglioramento sintomatologico non si evidenzia prima di due mesi dall'inizio della terapia immunosoppressiva, mentre gli effetti positivi permangono per oltre due o tre anni dalla sospensione del trattamento stesso. In molti casi il decorso a lungo termine diventa nettamente più benigno, forse perché la terapia immunosoppressiva permette di superare senza gravi alterazioni organiche irreversibili il periodo di maggiore attività della malattia,

che secondo la nostra esperienza è di circa cinque anni. Un nostro studio retrospettivo<sup>9</sup> condotto su 51 casi di MB con interessamento oculare, ha infatti dimostrato che il 72% dei pazienti trattati precocemente con clorambucil e cioè prima dell'instaurarsi di una grave vasculite retinica e conseguente atrofia ottica, presentava una acutezza visiva superiore a 8/10 in almeno un occhio dopo dieci anni dall'inizio della malattia oculare ed un andamento benigno dell'interessamento sistemico, dimostrando come una terapia immunosoppressiva correttamente effettuata sia in grado di apportare un considerevole miglioramento della prognosi a lungo termine della malattia.

#### Riassunto

La terapia immunosoppressiva sembra costituire il trattamento di elezione della malattia di Behçet, se instaurata nelle fasi precoci, a dosaggi adeguati e per periodi di tempo relativamente lunghi. Per quanto riguarda i corticosteroidi, la loro somministrazione si è rivelata efficace solo nelle fasi iniziali della malattia per il frequente e rapido instaurarsi di corticodipendenza e corticoresistenza. Nel presente lavoro riportiamo un caso di malattia di Behçet trattata con l'agente alchilante immunosoppressivo clorambucil. Il paziente, di sesso maschile e razza bianca di 39 anni, mostrava i seguenti segni clinici e di laboratorio: afte orali e genitali; uveite diffusa associata a marcata perivasculite retinica; piodermiti ed artralgie diffuse con idrarto recidivante; specificità HLA B5; positività degli ICC ed incremento sierico della frazione C4 del complemento.

Il paziente era da tre mesi in terapia con corticosteroidi (prednisone) quando venne intrapreso il trattamento con clorambucil, alla dose iniziale di 5 mg al di. Il dosaggio del clorambucil fu poi aumen-

tato di 2,5 mg alla settimana fino a raggiungere la dose giornaliera di 12,5 mg, sospendendo nel frattempo la terapia corticosteroidea.

Dopo 5 mesi di trattamento con clorambucil, si assisteva alla completa remissione del quadro flogistico oculare e ad un notevole miglioramento dei sintomi generali; la dose del farmaco veniva quindi progressivamente ridotta durante i sette mesi seguenti. Seguì la normalizzazione dei livelli sierici del C4 e le successive recidive della flogosi oculare divennero sporadiche, di minore entità e più sensibili al trattamento con corticosteroidi.

I presenti risultati confermano le nostre precedenti osservazioni su 51 pazienti in cui il clorambucil, precocemente usato, ha determinato un significativo miglioramento del quadro clinico e della prognosi della malattia di Behçet.

#### Bibliografia

1. Bietti G.B., Cerulli L., Pivetti Pezzi P.: *Behçet's disease and immunosuppressive treatment*. Mod. Prob. Ophthalmol., 16, 314, 1976.
2. Bonnet M.: *Bilan des immuno-depressures dans le traitement du syndrom de Behçet*. Ann Ther. Clin. Ophthalm., 32, 89, 1981.
3. Dinning W.J.: *The visual prognosis in Chronic Uveitis*. Ber. Dtsch. Ophthalmol. Ges., 78, 259, 1981.
4. Inaba G.: *Behçet's Disease (Pathogenetic Mechanism and Clinical features)*. University Tokyo Press, Tokyo, 1982.
5. Lehner T., Barners C.G.: *Behçet's Syndrome: Clinical and immunological features*. Academic Press, New York, 1978.
6. Mamo J.G.: *The rate of visual loss in Behçet's disease*. Arch. Ophthalmol., 84, 52, 1970.
7. Niessen P., Campinchi R., Block Michel E.: *Intéret et complications des thérapeutiques immunosuppressives dans le uvéites de la maladie de Behçet ou d'autre origine*. J. Fr. Ophtal., 5, 407, 1982.
8. O'Connor G.R.: *Corticosteroids and immunosuppressive reviewed*. In: Srinivasan W.D. (ed.): *Ocular therapeutics*. Masson Publ., New York, 1980.
9. Pivetti Pezzi P., Gasparri V., De Liso P., Catarinelli G.: *Prognosis in Behçet's disease*. Ann. Ophthalmol., 17, 18, 1985.
10. Schimizu K.: *Behçet's disease*. Jap. J. Ophthalmol., 18, 291, 1974.

## IMMUNOSOPPRESSORI NELLA MALATTIA DI BEHÇET

P. PIVETTI PEZZI - G. CATARINELLI - M. P. PAROLI

Estratto da:  
ANNALI ITALIANI DI MEDICINA INTERNA  
Vol. I - n. 4 - dicembre 1986

EDIZIONI LUIGI POZZI — ROMA

