

Sempatik Oftalmi Vogt Koyanagi Harada Hastalığı

Meri URGANCIOĞLU¹

Özet

Sempatik oftalmi, bir gözün penetran yaralanmasından 5 gün ile 62 yıl sonra ortaya çıkabilen bilateral granümatöz bir panüveittir. Kortikosteroid, immünosupresif ajanlar ve siklosporinle yapılan tedaviye rağmen prognoz ciddidir. Sempatizan göz tutulmadan önce yaralanmış gözün enükleasyonu hastalığı önlemenin tek yoludur, Vogt-Koyanagi-Harada sendromu, göz, kulak, cilt ve meninksleri tutan sistemik bir hastalıktır. Esas göz bulgusu bilateral panüveittir. Klinik belirti ve bulgularla tanı konulur. Sempatik oftalmide kullanılan ajanlarla medikal tedavi yaklaşımı esastır.

Anahtar Kelimeler:Panüveit, sempatik oftalmi, Vogt-Koyanagi-Harada

SUMMMARY

SYMPATHETIC OPHTHALMIA VOGT KOYANAGI HARADA DISEASE

Sympathetic ophthalmia is a bilateral granulomatous panuveitis that occurs 5 days to 62 years after penetrating trauma to one eye. The prognosis is grave despite intervention with corticosteroids, immunosuppressive agents, and cyclosporine. Enucleation of an injured eye before the sympathising eye becomes involved is the only way to prevent the disease.

Vogt-Koyanagi-Harada syndrome is a systemic disorder involving many organ systems including the eye, ear, skin and meninges. Bilateral panuveitis is the main ocular finding. It is a constellation of clinical signs and symptoms. Medical management is the main therapeutic approach using the same agents as sympathetic ophthalmia. *Ret-vit 1994; 2:94-9*

Key Words: Panuveitis, sympathetic ophthalmia, Vogt-Koyanagi-Harada

Sempatik oftalmi, bir gözün penetran yaralanmasından sonra, her iki gözde gelişen granümatöz panüveittir. Klinik tanımı ilk olarak 1830'da MacKenzie tarafından yapılmıştır.¹

Sempatik oftalmi nadir bir hastalıktır ve sıklığı giderek azalmıştır. Örneğin savaş yaralanmalarına bakıldığında, Amerikan iç savaşındaki yaralanmaların %16'sında sempatik

oftalmi gelişmiş iken, 20 yy. başındaki savaşlarda %2 oranında görülmüştür. Kore, Vietnam ve Ortadoğu savaşlarında ise yok denilecek kadar az vakada görülmüştür. Sempatik oftalmi, travmalardan sonra cerrahi girişimlere göre nispeten daha sık görülür. Genel olarak travmalarda %0.1-0.2; cerrahi girişimlerde 1/7000-1/10.000 gibi oranlar literatürde görülmektedir.^{1,2} Geniş serilerde sempatik oftalmilerin yaklaşık %65'inin travmatik glob perforasyonuna, %45'inin intraoküler cerrahi girişimlere bağlı olduğu

1 Prof Dr İstanbul ÜTF Göz Hast ABD

bildirilmiştir.³ Travmalarda uvea dokusunun yara yerine prolabe olması, yabancı cisim varlığı, lens materyali ve vitreusun yara ağzında olması riski artırmaktadır. Yara iyileşmesinin geciktiği, hipotoniye giden irrite gözler daha çok risk altındadır. Tekrarlanan cerrahi girişimler, yine sempatik oftalmi riskini artırmaktadır.³

Bir gözün yaralanması ile sempatik oftalmi başlangıcı arasında geçen süre literatürde en kısa 5 gün, en uzun 62 yıl olarak bildirilmiştir. Bu süre olguların %80'inde 3 ay civarındadır.¹

Yaralanan ve olayı uyaran göze "sempatizan", başlangıçta sağlam olan diğer göze de "sempatize" göz denir.^{4,5}

Üveit akut veya sinsi başlangıçlı olabilir, bulgular çok hafiften çok ciddiye değişen bir spektrum gösterir. Klasik olarak, granümatöz ön üveit, endotelde koyun yağı presipiteler görülür. Ancak ön kamara reaksiyonu hafif nongranümatöz görünümde olabilir. Genellikle orta ile ağır derecede vitre reaksiyonu vardır. Fundus periferinde çok sayıda sarı-beyaz lezyonlar görülür. Bu lezyonlar histolojik Dalen-Fuchs nodüllerinin klinik görünümünü temsil eder. Optik disk ödemi belirgin bir bulgudur, peripapiller lezyonlar da olabilir.¹ %3 olguda sadece posterior tutulum vardır.³ Olguların %7-46'sında lense bağlı üveit de tabloya eşlik eder.^{1,3,6} Marak tarafından "sempatik irritasyon" olarak tanımlanan klinik tabloda, olguların 1/3'ünde sadece hafif bir ön üveit mevcut olup, büyük kısmında fotofobi, sulanma gibi şikayetler dışında klinik bulgu görülmez. Ancak diğer yazarlar bunu ayrı bir tablo olarak kabul etmemekte ve sempatik oftalminin hafif bir formu olarak görmektedir.¹

Sempatik oftalmili hastaların küçük bir kısmında Vogt-Koyanagi-Harada sendromu' ndakine benzer göz dışı bulgular bildirilmiştir. Meninjiyal bulgular, işitme bozuklukları, vitiligo, poliozis gibi deri belirtileri görülmüştür.^{1,6}

Üveitin doğal seyri alevlenmeler ve remisyonlar şeklindedir. İnflamasyonun ağırlığı ve tedaviye göre değişen oranda sekel bırakabilir. Sekonder glokom, katarakt, optik atrofi, band keratopati, retina dekolmanı ve subretinal fibrozis, hatta fitizis bulbi gelişebilir.

Tanı Yöntemleri

Anamenez ve klinik seyir tanı için yeterlidir. Posterior tutulumun derecesini değerlendirmek için fundus flöresein anjiografisinden yararlanılabilir. Hastalığın akut döneminde multipl subretinal hiperflöresan spotlar giderek büyür ve boya göllenmesi meydana gelir. Sikatris döneminde Dalen-Fuchs nodüllerine uyan lezyonlar pencere defekti şeklinde görülür.

Hem ERG, hem de EOG etkilenebilir.^{1,3} Ultrasonografide koroidde kalınlaşma ve vitre opasiteleri saptanır; seröz retina dekolmanı görülebilir.

Histopatoloji

Histopatolojik özellikleri ilk defa Fuchs tarafından 1905'te tarif edilmiştir. Her iki gözde diffüz nonnekrotizan granümatöz infiltrasyon mevcuttur. Genellikle koriyokapillaris tutulmaktadır. Koroiddeki infiltratta çok sayıda eozinofiller görülebilir. Sempatik oftalmide tipik bir bulgu, retina pigment epiteli ile Bruch zarı arasında görülen ve Dalen-Fuchs nodülleri denilen granümatöz nodüllerdir.^{1,6,7}

İmmünohistopatoloji

İmmünohistopatolojik çalışmalar infiltrasyonun başlıca T lenfositlerinden oluştuğunu göstermiştir. Erken dönemde yardımcı T lenfositleri, geç dönemde baskılayıcı/sitotoksik T lenfositleri tabloya hakimdir. Dalen-Fuchs nodülleri kemik iliği kökenli monositler ve depigmente retina pigment epiteli hücrelerinden oluşmaktadır.^{1,3,6-8}

Etyopatogenez

Otoimmün inflamatuvar reaksiyon kavramı 1910'da Elsching tarafından ileri sürülmüş ve uzun yıllar uveal pigmentin antijenik özellik taşıdığına inanılmıştır. 1971'de Marak ve ark. sempatik oftalmili hastaların lenfositlerinin in vitro olarak retina pigment epiteli ve retinal antijenlerle uyarılabildiğini, ama uveal homojenatlarla uyarılmadığını göstermiştir.¹

Maymunlarda yapılan deneysel çalışmalarda retinal S-antijeni ve IRBP ile sempatik oftalmiye benzer üveit tablosu oluşturulmaktadır.⁹

Reynard ve ark. sempatik oftalmi gelişen hastaların %32'sinin HLA-A11 antijenine sahip olduğunu, perforan yaralanma olduğu halde sempatik oftalmi gelişmeyen hastalarda bu oranın %4 olduğunu bildirmiştir.¹⁰ Daha sonra HLA-DR4 ve HLA-DRW53 antijenlerinin de sempatik oftalmi ile anlamlı ilişkisi gösterilmiştir.¹¹

Sempatik oftalmi gelişiminde perforan yaralanmanın oynadığı iki önemli rol üzerinde durulmaktadır:

1. Göz içi dokularının konjonktiva lenfotikleri yoluyla drenajı ve immünopatolojik cevaba neden olması,

2. Yara kontaminasyonu sonucunda enfeksiyon ajanlarının glob içine ulaşarak adjuvan rolü oynayabilmesi.

Bu mekanizmalar ile, genetik yatkınlığı olan bireylerde sempatik oftalmi geliştiği ileri sürülmektedir.^{1,6,12}

Tedavi

Sempatize göz tutulmadan önce yaralanan gözün enükleasyonu bilinen tek önlemdir. Sempatik oftalmi başladıktan sonra geç enükleasyonun faydası olmamakta, hatta sonuçta sempatizan gözde sempatize göze göre daha iyi vizyon kalabilmektedir. Buna karşılık, sempatik oftalmi başlangıcından sonra ilk iki hafta içinde sempatizan gözün enükleasyonu ve beraberinde kortikosteroid tedavisinin sempatize gözün vizüel prognozu üzerine olumlu etkisi bildirilmektedir.^{1,13}

Antiinflamatuvar tedavide birinci seçenek sistemik steroidlerdir. En az 1-1.5mg/kg prednizolon dozuyla tedaviye başlanır. İnflamasyon kontrol altına alındıktan sonra doz yavaş yavaş azaltılır, uzun süre tedaviye devam etmek gerekebilir.

Steroide dirençli veya tolere edemeyen hastalarda siklofosamid, azatioprin, klorambusil gibi immünsüpresif ilaçlar kullanılır.^{1,14,15}

Nussenblatt, steroidden sonra ikinci seçenek olarak siklosporin kullanmış ve özellikle steroide cevap veren, ancak yüksek idame dozları gerektiren hastalarda, başarıyla inflamasyonun baskılandığını bildirmiştir.¹

Vogt-Koyanagi-Harada Hastalığı

Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) hastalığı, deri, kulak, meninksler ve gözün tutulduğu sistemik bir bozukluktur. 1906'da Vogt, 1929'da Koyanagi bilateral nontravmatik iridosiklitle birlikte deri ve kulak belirtileri olan hastaları bildirmiş; 1926'da Harada meninjal bulgularla birlikte posterior üveitin eksüdatif retina dekolmanının ön planda olduğu bir klinik tablo tarif etmiştir.¹ Daha sonra bu antitelerin aynı hastalığa ait olduğu görülmüştür.

Uzak Doğu'da VKH insidansı yüksektir. Japonya'da üveitlerin %8'ini oluşturmaktadır. Ayrıca Latin Amerika ülkelerinde, özellikle Brezilya'da insidansı yüksektir.

Hastalık genellikle 2-4. dekatta ortaya çıkar.^{1,6}

Sistemik Bulgular: Hastalığın prodromal dönemi viral bir enfeksiyona benzer. Hasta, baş ağrısı, orbita çevresinde ağrı, ense sertliği ve baş dönmesinden yakınabilir. Tabloya ateş eşlik edebilir. Lomber ponksiyonda pleositozis saptanır. İşitme bozuklukları göz tutulumuna eşlik eder. İşitme kaybı genellikle yüksek frekanslar içindir ve hastaların 3/4'ünde görülür. Bazı hastalarda işitme kaybı olmadan sadece tinnitus olabilir. Deri bulguları vitiligo, polyozis, alopesi şeklinde olabilir. Hastalığın aktif döneminde saç ve deride dokunmaya karşı duyarlılık artışı vardır.

Göz bulguları: Göz tutulumu bilateraldir. Sempatik oftalmiye benzer granüloamatöz panüveit tablosu görülür. Endotelde koyun-yağı presipiteler, pupilla kenarında ve iriste nodüller görülebilir. Erken dönemde silyer cismin ödemine bağlı olarak ön kamarada daralma ve göz içi basıncı yüksekliği saptanabilir. Perilimbal vitiligo "Sugiura belirtisi" olarak adlandırılmaktadır ve Japonlarda sık görülür.

Arka segmentte, yoğun vitre reaksiyonu, optik disk ödemi, fundus periferinde sarı-beyaz lezyonlar ve arka kutupta retina ödemi görülür. Tablo ilerledikçe eksüdatif retina dekolmanı ortaya çıkar. Komplikasyon olarak retina ve pupillada neovaskularizasyon, vitre içi hemoraji ve makulada subretinal neovasküler membran gelişebilir.

Hastalığın son döneminde üveit bulguları gerilerken göz dışı semptomlar devam edebilir. Yaygın pigment epitel düzensizliği ve atrofisi nedeniyle fundusta "gün batımı" görüntüsü demarkasyon çizgileri, subretinal fibrozis ve disiform skarlar görülebilir.

Hastalığın klinik seyri değişkendir. Bazı hastalarda tek atak olurken, bazısında kronik bir seyir gözlenebilmektedir. Bu hastalarda sekonder glokom, katarakt gibi komplikasyonlar gelişir.^{1,6}

Tanı yöntemleri: Hastalığın tanısı klinik olarak konmaktadır. Geç dönemde başvuran hastalarda göz dışı bulgular gözden kaçabilir. Fundus flöresein anjiografisinde, erken dönemde, retina pigment epiteli düzeyinde multipl kaçak noktaları, daha geç fazlarda konfluan kaçak görülür. Diskte de hiperflöresans gözlenir.

ERG ve EOG göz tutulumunun şiddetine ve hastalığın aktivasyonuna göre değişen bozukluklar gösterebilir.

HLA-DR4, HLA-DQWQ antijenleri ile anlamlı ilişki bildirilmiştir.^{11,14}

Histopatoloji: Sempatik oftalmide olduğu gibi, koroidde mononükleer hücre infiltrasyonu ile belirgin kalınlaşma görülür. Sempatik oftalmiden farklı olarak B hücre ve plazma hücreleri de infiltrasyona katılmaktadır. Ayrıca koriokapillaris ve retina pigment epiteli tutulumu, fokal aktif korioretinit ve retina içine pigment göçü de görülür.⁶

Etyopatogenez

Melanositler ve/veya nöral krest kökenli dokulardaki ortak bir membran antijenine karşı otoimmün reaksiyon olduğu düşünülmektedir. Serum IgD düzeyinde artış, gangliosid, fotoreseptör dış segmenti ve Müller hücrelerine karşı antikolar gösterilmiş, ancak S antijenine karşı antikor bulunamamıştır.^{1,6}

Tedavi

Başlıca tedavi seçeneği sistemik kortikosteroidlerdir. Tedaviye yüksek dozlarda başlanmalı ve hastalığın seyrine göre idame dozu ve süresi ayarlanmalıdır. Steroide yeterli

cevap vermeyen hastalarda immünsüpresif ajanlar ve siklosporin denenebilir.

Ayrıca retina dekolmanının cerrahi drenajı, neovasküler lezyonların lazer ile tedavisine başvurulabilir.¹

KAYNAKLAR

1. Nussenblatt RB, Palestine AG: Sympathetic ophthalmia; Uveitis Fundamentals and Clinical Practice; Yearbook Med Pub Inc, Chicago 1989; 257-73
2. Alberts DM, Diaz-Rohena R: A historical review of sympathetic ophthalmia and its epidemiology. Surv Ophthalmol 1989; 34:1-14
3. Holmes D, Wilson D: Sympathetic ophthalmia. In Shingleton BJ, Hersh PS, Kenyon KR: Eye Trauma The CV Mosby Co. St. Louis 1991; 253-8
4. Slem G: Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı, Sempatik Oftalmi. In Turaçlı E: V.Ulusal Oft Kursu; Uvea iltihapları ve Behçet hastalığı. Özbek Matb. Ankara 1985, 83-9
5. Faure JP, Bloch-Michel E, LeHoang P, Vadot E: Ophthalmie sympathique; Immunopathologie de l'œil. Masson, Paris 1988; 354-6
6. Chan C: Relationship between sympathetic ophthalmia, phacoanaphylactic endophthalmitis and Vogt-Koyanagi-Harada disease. Ophthalmology 1988; 95:619-24
7. Müller-Hermelink HK, Kraus-Mackiw E, Daus W: Early stage of human sympathetic ophthalmia histologic and immunopathologic findings. Arch Ophthalmol 1984; 102:1353-7
8. Kaplan HJ, Waldrep JC, Chan WC, Nicholson JKA, Wright JD: Human sympathetic ophthalmia immunopathologic analysis of the vitreous and uvea. Arch Ophthalmol 1986; 104:240-4
9. Wacker WB: Experimental allergic uveitis investigations of retinal autoimmunity and the immunopathologic responses evoked. Invest Ophthalmol Vis Sci 1991; 32:3119-28
10. Reynard M, Shulman IA, Azern SP, Mincler DS: Histocompatibility antigens in sympathetic ophthalmia. Am J Ophthalmol 1983; 95:216-21
11. Davis JL, Mital KK, Freidlin V, Mellow SR, Optican DC, Palestine AG, Nussenblatt RB: HLA associations and ancestry in Vogt-Koyanagi-Harada disease and sympathetic ophthalmia. Ophthalmology 1990; 97:1137-42

12. Lightman S, Chan C: Immune mechanism in choroido-retinal inflammation in man. *Eye* 1990; 4:345-53
13. Reynard M, Riffenburgh RS, Maes EF: Effect of corticosteroid treatment and enucleation on the visual prognosis of sympathetic ophthalmia. *Am J Ophthalmol* 1983; 96:290-4
14. Zhang XY, Wang XM, Sheng T: Progiling human leucocyte antigens in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol* 1992; 113:567-72
15. Manav G, Sansoy N, Urgancıoğlu M: Sempatik oftalmide medikal tedavinin ge sonuçları. *T Oft Gaz* 1993; 23:40-2
16. Tessler HH, Jennings T: High-dose short-terms chlorambucil for intractable sympathetic ophthalmia and Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 1990; 74: