

# Multifokal Koroidit ve Panüveit'te İmmunosupresyon Tedavisi

## Immunosuppression Therapy in Multifocal Choroiditis and Panuveitis

Gülten SUNGUR<sup>1</sup>, Dicle HAZIROLAN<sup>1</sup>, Remzi KASIM<sup>1</sup>, Sunay DUMAN<sup>1</sup>

Klinik Çalışma

Original Article

### ÖZ

**Amaç:** Multifokal koroidit ve panüveit (MFKP) hastalarında görsel prognoz, oküler komplikasyon ve immünosupresif ajanlarla tedavi etkinliğinin incelenmesi.

**Gereç ve Yöntem:** Retrospektif olan bu çalışmaya Ocak 1997-Ocak 2007 yılları arasında kliniğimiz Uvea-Behçet bölümüne başvuran 14 MFKP'li hastanın 27 gözü dahil edilmiştir. Olguların tümünde tam kan, idrar, sedimentasyon, akciğer grafisi tetkikleri ile birlikte sifiliz, sarkoidoz, tüberküloz, brusella ve toksoplazmaya yönelik serolojik tester de uygulandı. Hastaların tümünde düzeltilmiş görme keskinlikleri ölçümü, göz içi basıncı ölçümü, biyomikroskopik ön segment ve vitreus muayenesi, fundus muayenesine ek olarak bir kısmında fundus florescein anjiyografisi de yapıldı.

**Bulgular:** Hastaların MFKP başlama ortalama yaşı  $39.9 \pm 10.5$  (25-66), kadın/erkek oranı  $\frac{3}{4}$  idi. Göz tutulumu tüm hastalarda bilateral idi. Ortalama takip süresi  $4.3 \pm 3.1$  (1-11) yıldır. İlk başvurudaki Snellen eşelinde alınan ortalama düzeltilmiş görme keskinliği logMar birimine çevrildikten sonra  $0.58 \pm 0.63$  (0.0-2.1) iken hastalığın aktive olmadığı en son başvurudaki görme keskinliği  $0.30 \pm 0.49$  (0.0-2.1) idi. Son başvurudaki görme keskinliği ilk görme keskinliğine göre yüksek idi ( $p=0.002$ ). Takip süresince 22 gözde (%81.5) kistoid maküler ödem (KMÖ), 2 gözde (%7.4) koroidal neovasküler membran (KNVM), 15 gözde (%55.6) glokom ve 10 gözde de (%37.0) katarakt tespit edildi. Onbir hastaya kombine olarak oral kortikosteroid, azatiyoprin ve siklosporin-A tedavisi uygulandı. Bir hasta oral kortikosteroid ve azatiyoprin tedavisi alırken, 2 hastada da oral kortikosteroid ve siklosporin-A tedavisi aldı.

**Sonuç:** İmmunosupresif ilaçlar MFKP hastalarında yeterli oranda inflamasyonu baskılamaktadırlar. Ayrıca görsel prognoza olumlu etkileri olup KNVM gelişme oranını azaltmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Azotiopyrin, kistoid makula ödemi, koroidal neovasküler membran, multifokal koroidit ve panüveit, siklosporin-A.

### ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the visual prognosis, ocular complications and the efficacy of the immunosuppressive drug treatment in the multifocal choroiditis and panuveitis (MFCP).

**Materials and Methods:** Twenty-seven eyes of 14 patients with MFCP who were admitted to the Uvea-Behçet Service between January 1997-January 2007 were included in this retrospective study. Complete blood count, urine analysis, sedimentation rate, chest X-ray, and tests including syphilis, sarcoidosis, tuberculosis, brucellosis and toxoplasmosis were carried out. The visual acuity and intraocular pressure measurements, and biomicroscopic anterior segment, vitreous and fundus examinations were performed. Also fundus fluorescein angiography was obtained in some patients.

**Results:** Age at the beginning of MFCP was  $39.9 \pm 10.5$  (25-66), and ratio of male/female was  $\frac{3}{4}$ . The ocular involvement was bilateral in all patients. Mean follow-up period was  $4.3 \pm 3.1$  (1-11) years. While the mean best corrected visual acuity obtained from Snellen chart after conversion to logMar equivalent, at first admission was  $0.58 \pm 0.63$  (0.0-2.1), visual acuity at last visit during inactive phase of disease was  $0.30 \pm 0.49$  (0.0-2.1). Visual acuity at last visit was higher than the visual acuity at first admission ( $p=0.002$ ). During the follow-up period 22 eyes (%81.5) had cystoid macular edema, 2 eyes (%7.4) choroidal neovascular membrane (CNVM), 15 eyes (%55.6) had glaucoma and 10 eyes (%37.0) had cataract. Eleven patients were given a combination therapy of oral corticosteroid, azatioprine and cyclosporine A. One patient received oral corticosteroid, azatioprine and cyclosporine A, and 2 patients received oral corticosteroid and cyclosporine A.

**Conclusions:** Immunosuppressive drugs suppress inflammation adequately in MFCP patients. They have useful effects in visual prognosis and they decrease the ratio of development of CNVM.

**Key Words:** Azothiopyrine, choroidal neovascular membrane, cyclosporine-A, cystoid macular edema, multifocal choroiditis and panuveitis.

Ret-Vit 2009;17:278-281

Geliş Tarihi : 18/11/2009

Kabul Tarihi : 08/01/2010

Received : December 18, 2009

Accepted : January 08, 2010

1- S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Göz Kliniği, Ankara, Uzm. Dr.

1- M.D., Ankara Education and Research Hospital 1st Eye Clinic Ankara/TURKEY  
SUNGUR G., gultensungur2000@yahoo.com  
HAZIROLAN D., dicleoncel@hotmail.com  
KASIM R., remzikasim@gmail.com  
DUMAN S., sunayduman@superonline.com

Correspondence: M.D., Gülten SUNGUR  
Ankara Education and Research Hospital 1st Eye Clinic Ankara/TURKEY

## GİRİŞ

Multifokal koroidit ve panüveit (MFKP), bilateral kronik üveit ile birlikte, muhtemel oküler histoplazmozis sendromundakine (MOHS) benzer multipl koryoretinal lezyonlar ile karakterize, sebebi bilinmeyen inflamatuvar bir hastalıktır.<sup>1-4</sup> Koroidal lezyonlar 50-350 µm büyüklüğünde olup tek tek, kümeler halinde veya çizgisel olarak arka kutup ve/veya periferde yerleşim gösterirler.<sup>1-3,5</sup> Akut safhada lezyonlar retina pigment epitel ve koroid düzeyinde yerleşmiş olup sarı-gri renklidirler. Hastalığın inaktif safhasındaki eski lezyonlar ise atrofik ve zimba deliği şeklinde olup lezyonun içinde ve etrafında pigmentasyon gösterirler.<sup>2,6</sup> MOHS'dekinin aksine ön kamera ve vitreus inflamasyonu bulunmaktadır.<sup>1,2,7</sup> Beraberinde eşlik eden sistemik bir hastalık bulunmamaktadır. Genelde 2-6. dekattaki kadın hastalarda görülür.<sup>8</sup> Hastalık genelde bilateral ve asimetric olup etkilenen gözlerin büyük çoğunluğu semptom vermeyebilir.<sup>8</sup>

Görme keskinliğinde %70'lere varan azalma bildirilmiş olup bunun sıklıkla nedeni koroidal novasküler membran (KNVM), kistoid makula ödemi (KMÖ) ve epiretinal membran oluşumudur.<sup>2,8-12</sup> Bildirilen en sık komplikasyon KNVM olup etkilenen gözlerin yaklaşık 1/3'ünde

tespit edilmiştir.<sup>2,8</sup> Tedavide lokal ve/veya sistemik kortikosteroidler ve immunosupresif ajanlar kullanılabilir.<sup>2,9</sup>

Bu çalışmada da MFKP'li 14 hastanın dosya kayıtları gözden geçirilerek görsel prognoz, oküler komplikasyon ve immünosupresif tedavi etkinliği incelenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmanın onayı hastanemiz Etik Kurulu'dan alınmıştır. Çalışmaya Ocak 1997-Ocak 2007 yılları arasında kliniğimiz Uvea-Behçet bölümüne başvuran 14 MFKP'li hastanın 27 gözü dahil edilmiştir. Bu hastalardan 12'sinin ilk başvuru yeri hastanemiz iken, diğer ikisi ise önce başka merkezlerde takip edilirken daha sonradan kliniğimizde takibe alınmıştır. Önceden başka bir merkezde bilateral MFKP tanısı ile takip edilirken penetran yaralanma sonrası bir gözünde fitizis gelişen hastanın bir gözü çalışmaya dahil edilmemiştir. MKP tanısı panüveit ile birlikte, arka ve midperifer retina-da yerleşim gösteren multipl pigmente koryoretinal lezyonlar ile karakterize olan klinik tabloya göre konuldu. Diğer sistemik hastalıkları dışlamak için fizik muayenenin yanında olguların tümünde tam kan, idrar, sedimentasyon, akciğer grafisi tetkikleri ile birlikte sifiliz, sarkoi-

**Tablo 1:** MFKP'li hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Hasta numarası	Cinsiyet	Hastalık başlangıç yaşı	Bilateralite	İlk görme keskinliği	Takip süresi (yıl)	Son görme keskinliği	Komplikasyonlar
1	K	39	B	OD=0.3 OS=1 mps	8	OD=0.9 OS=0.9	KMÖ (bilateral), katarakt (sol göz), glokom (bilateral)
2	K	29	B	OD=1.0 OS=0.6	5	OD=1.0 OS=1.0	KMÖ (bilateral)
3	E	36	B	OD=0.1 OS=0.4	3	OD=0.4 OS=0.8	KMÖ (bilateral) ve katarakt (bilateral)
4	E	39	B	OD=1.0 OS=0.5	11	OD=1.0 OS=1.0	KMÖ (bilateral), katarakt (sol gözde), glokom (bilateral)
5	E	29	B	OD=2 mps OS=0.2	2	OD=0.4 OS=0.5	KMÖ (bilateral), katarakt (bilateral)
6	E	40	B	OD=1.0 OS=0.7	2	OD=1.0 OS=0.9	Glokom (bilateral)
7	K	37	B	OD=1.0 OS=1.0	3	OD=1.0 OS=1.0	KMÖ (bilateral), glokom (bilateral), katarakt (bilateral)
8	K	40	B	OD=0.9 OS=0.2	8	OD=1.0 OS=0.4	KMÖ (bilateral), katarakt (bilateral), glokom (bilateral)
9	K	53	B	OD=0.2 OS=0.2	2	OD=0.7 OS=0.7	KMÖ (bilateral)
10	K	66	B	OD=0.1 OS=1 mps	2	OD=0.1 OS=0.1	KMÖ (bilateral), glokom (bilateral)
11	E	47	B	OD=0.1 OS=1.0	1	OD=0.1 OS=1.0	KMÖ (sağ göz)
12	E	25	B*	OS=1.0	5	OS=1.0	Glokom (sol göz)
13	E	34	B	OD=0.2 OS=1.0	1	OD=0.2 OS=1.0	KNVM (sağ göz), glokom (bilateral)
14	E	44	B	OD=0.5 OS=30 cmfs	3	OD=0.6 OS=30 cmfs	KMÖ (sağ göz), KNVM (sol göz)

K=Kadın, E=Erkek, B=Bilateral, M=Monoküler, OD=Sağ Göz, OS=Sol Göz, KMÖ=Kistoid Makula Ödemi

\* Tutulum başlangıçta bilateral olup penetran yaralanma sonrası fitizis gelişen bir gözü çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tablo 2: Klinik tedavi.

Hasta numarası	Oral KS	Pulse KS	PST KS	AZO	CSA	Antiglokmatöz ajan
1	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	-
3	+	-	+	+	+	-
4	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	-
6	+	-	+	+	+	+
7	+	-	+	-	+	+
8	+	-	+	+	+	+
9	+	-	+	+	+	-
10	+	-	+	+	-	+
11	+	-	+	-	+	-
12	+	-	+	+	+	+
13	-	-	-	+	+	+
14	+	-	-	+	+	-

KS=Kortikosteroid, PST=Posterior Subtenon, AZO=Azotiyopirin, CSA=Siklosporin A.

doz, tüberküloz, brusella ve toksoplazmaya yönelik serolojik tester de uygulandı. Hastaların tümünde düzeltilmiş görme keskinlikleri ölçümü Snellen eşelinde alınıp istatistiksel analiz için logMar birimine çevrildi. Ayrıca tüm hastalarda göz içi basıncı ölçümü, biyomikroskopik ön segment ve vitreus muayenesi, fundus muayenesine ek olarak bazı hastalarda floresein anjiyografisi (FA) de yapıldı.

## BULGULAR

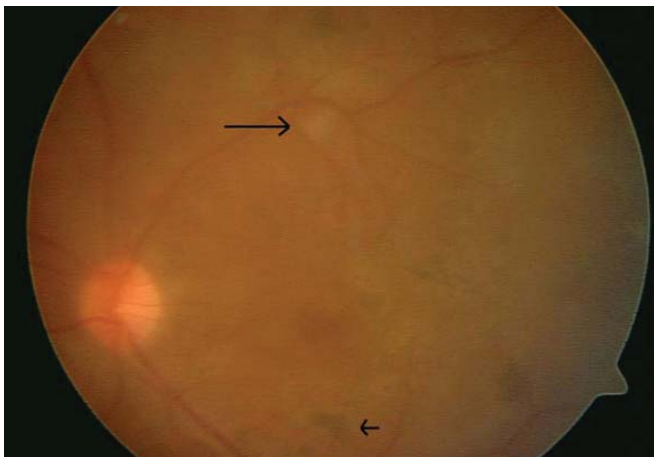
Ondört hastanın 27 gözü çalışmaya dahil edildi. Tablo 1'de hastaların demografik ve klinik özellikleri gösterilmiştir. Hastaların MFKP başlama ortalama yaşı  $39.9 \pm 10.5$  (25-66), kadın/erkek oranı  $\frac{3}{4}$  idi. Göz tutulumu tüm hastalarda bilateral idi. Ortalama takip süresi  $4.3 \pm 3.1$  (1-11) yıldır. İlk başvurudaki ortalama düzeltilmiş görme keskinliği Snellen eşelinde logMar'a göre  $0.58 \pm 0.63$  (0.0-2.1) iken hastalığın aktive olmadığı en son başvurudaki görme keskinliği  $0.30 \pm 0.49$  (0.0-2.1) idi. Hastaların son görme keskinlikleri ilk görme keskinliklerine göre istatistiksel olarak yükseldi ( $p=0.002$ ).

Resim 1'de aktif MFKP atağı olan hastanın renkli fundus fotoğrafı, resim 2'de fundus flöresein anjiyog-

rafi fotoğrafı ve resim 3'te immünosupresif tedavi sonrasındaki inaktif dönemdeki fundus fotoğrafı görülmektedir. Takip süresince 22 gözde (%81.5) kistoid maküler ödem (KMÖ), 2 gözde (%7.4) koroidal neovasküler membran (KNVM), 15 gözde (%55.6) glokom ve 10 gözde de (%37.0) katarakt tespit edildi.

Tablo 2'de uygulanan tedavi protokolü verilmiştir. Onbir hastaya kombine olarak oral ve topikal kortikosteroid, azotiyopirin ve siklosporin-A tedavisi uygulandı. Bir hasta oral kortikosteroid ve azotiyopirin tedavisi alırken, 2 hastada da oral kortikosteroid ve siklosporin-A tedavisi almıştır. Bunların yanında 4 hastaya pulse ve 12 hastaya da posterior subtenon kortikosteroid tedavisi uygulanmıştır. Bu tedavi protokolleri ile bir yıldaki ortalama atak sayısı  $0.6 \pm 0.8$  (0-3) olarak tespit edilmiştir. Takip sırasında karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri aralıklı olarak kontrol edilmiştir. Bu kontrollerde hastaların hiçbirinde önemli bir değişiklik saptanmamıştır.

Takip sırasında glokom gelişen 15 gözden 12'si antiglokmatöz ajanlar ile, 3 gözde de mitomisinli trabekülektomi ameliyatı yapıldıktan sonra göz içi basıncı kontrol altına alınabilmiştir. Kataraktlı dört göze de fakoe mülsifikasyon ve göz içi lens yerleştirilmesi uygulanmıştır.



**Resim 1:** Aktif MFKP atağı olan bir gözde eski ve yeni koroidit odakları ve vitritis nedeniyle bulanık fundus fotoğrafı. (Uzun ok: Aktif koroidit odağı. Kısa ok: Eski koroidit skarı).



**Resim 2:** Aynı gözün fundus flöresein anjiyografi fotoğrafı. Makulada kistoid ödem (ok).



**Resim 3:** Hastalığın immünosupresif tedavi sonrası fundus fotoğrafı.

### TARTIŞMA

MFKP özellikle arka kutup komplikasyonlarının sıkça görüldüğü, zamanla santral görme keskinliğinin azaldığı kronik ilerleyici inflamatuvar bir hastalıktır.<sup>2,4,6,8-11</sup> Bu çalışmada da MFKP'nin arka kutup komplikasyonları oldukça fazla olup en sık olarak %81.5 oranla KMÖ ve bunu takiben %7.4 KNVM tespit edilmiştir. KNVM çoğu çalışmalarda en sık görülen makula patolojisi olarak saptanmıştır.<sup>2,7,13,14</sup> Ancak Vianna ve ark. çalışmasında KMÖ bildirilen en sık makula patolojisi olmuştur.<sup>11</sup> KMÖ oranını anjiyografik olarak Dreyer<sup>2</sup> %14, Deutsch<sup>3</sup> ise %7 olarak tespit etmişlerdir. Dreyer'in<sup>2</sup> çalışmasında KNVM, MFKP'li gözlerin %30'unda ve %11 oranında bilateral görülürken, KNVM sıklığını Morgan<sup>7</sup> %36 ve Deutsch<sup>3</sup> da %32 olarak bildirmişlerdir.

MFKP'de tedaviye rağmen %60-%75 olguda ilerleme söz konusudur.<sup>2,8,10,12,15</sup> MFKP uzun süreli sistemik bölgesel steroid tedavisine genelde direnç gösterir. Paletsine ve ark.<sup>12</sup> MFKP'li hastaların sadece %25'inin steroid tedavisinden fayda gördüğünü bildirirken, Cant-rill ve Folk, hastalarının %40'nun steroide cevap verirken %60'ında etkili olmadığını bildirmişlerdir.<sup>10</sup> Brown ve ark. hastalarının yarısında tedavi sonrası uzun dönem takiplerinde görme keskinlikleri 20/200 ve daha altında olduğunu belirtmişlerdir.<sup>8</sup> Nölle'de olgularının lokal ve sistemik steroide dirençli olduklarını ve tedavi esnasında görme keskinliklerinin azaldığını bildirmişlerdir.<sup>15</sup>

Michel ve ark. bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçlar (azotiyopirin, siklosporin, metotreksat gibi) kullandıkları MFKP hastalarında görme kaybının olmadığını, KNVM'nin hiçbir hastada görülmediğini ve hastalarda tedaviye bağlı komplikasyonlara rastlanmadığını tespit etmişlerdir.<sup>9</sup> Dees ve ark. MFKP'yi de içeren endojen posterior üveitli hastalarını immünosupresif ilaçlarla tedavi etmişler ve bu ilaçların tedavide olumlu etkiye sahip olmalarına rağmen KNVM oranını azaltıp azaltmadıklarının net olmadığını ve ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu bildirmişlerdir.<sup>16</sup>

Bu çalışmada da MFKP'li hastalara uygulanan immünosupresif ilaç tedavisi olumlu yanıt vermiş olup hastaların tedavi sonrası görme keskinlikleri anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca KNVM oranı da oldukça düşük tespit edilmiştir. Hastaların hiçbirinde de önemli bir ilaç yan etkisine rastlanmamıştır.

Sonuç olarak immünosupresif ilaçlar MFKP hastalarında yeterli oranda inflamasyonu baskılamaktadırlar. Ayrıca görsel prognoza olumlu etkileri olup KNVM oranını azaltmaktadırlar.

### KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Nozik RA, Dorsch W.: A new chorioretinopathy associated with anterior uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1973;76:758-762.
2. Dreyer RF, Gass JD.: Multifocal choroiditis and panuveitis: a syndrome that mimics ocular histoplasmosis. *Arch Ophthalmol.* 1984;102:1776-1784.
3. Deutsch TA, Tessler HH.: Inflammatory pseudohistoplasmosis. *Ann Ophthalmol.* 1985;17:461-465.
4. Joondeph BC, Tessler HH.: Clinical course of multifocal choroiditis: photographic and angiographic evidence of disease recurrence. *Ann Ophthalmol.* 1991;23:424-429.
5. Spaide RF, Yanuzzi LA, Freund KB.: Linear streaks in multifocal choroiditis and panuveitis. *Retina.* 1991;11:229-231.
6. Akbatur H.H., Akata F, Or M.: Multifokal koroidit ve panüveit. *Ret-Vit.* 1993;1:71-74.
7. Morgan C.M., Schatz H.: Recurrent multifocal choroiditis. *Ophthalmology.* 1986;93:1138-1147.
8. Brown J, Folk J.C., Reddy C.H., et al.: Visual prognosis of multifocal choroiditis and panuveitis, punctate inner choroidopathy, and the diffuse subretinal fibrosis syndrome. *Ophthalmology.* 1996; 103:1100-1105.
9. Michel SS, Ekong A, Baltatzis S, et al.: Multifocal choroiditis and panuveitis: immunomodulatory therapy. *Ophthalmology.* 2002;109:378-383.
10. Cant-rill HL, Folk J.C.: Multifocal choroiditis associated with progressive subretinal fibrosis. *Am J Ophthalmol.* 1986;101:170-180.
11. Vianna RN, Ozdal PC, Filho JP, et al.: Longterm follow-up of patients with multifocal choroiditis and panuveitis. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004;82:748-753.
12. Palestine AG, Nussenblatt RB, Parver LM, et al.: Progressive subretinal fibrosis and uveitis. *Br J Ophthalmol.* 1984;68:667-673.
13. Thorne JE, Wittenberg S, Jabs DA, et al.: Multifocal choroiditis with panuveitis: incidence of ocular complications and of loss of visual acuity. *Ophthalmology.* 2006;113:2310-2316.
14. Kedhar SR, Thorne JE, Wittenberg S, et al.: Multifocal choroiditis with panuveitis and punctate inner choroidopathy comparison of clinical characteristics at presentation. *Retina.* 2007;27:1174-1179.
15. Nölle B, Faul S, Jenisch S, et al.: Peripheral multifocal choroiditis with panuveitis: clinical and immunogenetic characterization in older patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1998; 236:451-460.
16. Dees C, Arnold JJ, Forrester JV, et al.: Immunosuppressive treatment of choroidal neovascularization associated with endogenous posterior uveitis. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:1456-1461.