

Vogt-Koyanagi-Harada Sendromu: Bilateral Eksudatif Retina Dekolmanlı 3 Olguda Pulse Kortikosteroid Tedavisi ve Klinik Seyir*

Filiz Özveren (*), O. Murat Uyar (**), Tülay Akçetin (**), Mehmet Samancıoğlu (*), Jülide Umurhan (*), Kadir Eltutar (***)

ÖZET

Amaç: Vogt-Koyanagi-Harada sendromu tanısı alan 3 hastada farklı klinik seyirlerin ve pulse kortikosteroid tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi.

Yöntem: 1993-2003 yılları arasında bilateral eksudatif retina dekolmanı ile üvea polikli-ğinde takibe alınan Vogt-Koyanagi-Harada sendromlu 3 olgu retrospektif olarak incelenmiştir. Bütün hastalara, 3 gün süre ile 1 gr/gün pulse metilprednizolon sonrası, oral idameye geçilmiştir. 3. hastaya üç kez pulse steroid tedavisini takiben siklosporin A ve azathioprine de uygulanmıştır. Hastalar düzenli olarak görme keskinliği, retina muayenesi, fundus flöresein anjiyografisi ve fundus fotoğrafları ile izlenmişlerdir.

Bulgular: Yaşları 17 ile 42 arasındaki 3 hasta çalışmaya alındı. Her üç hasta da el hareketi düzeyinde görme keskinliği ile başvurmuştur. Pulse kortikosteroid tedavisinden sonra 1. hasta da 6 ay içerisinde görme keskinliği her iki gözde 0.8 düzeyine ulaşmış, altı yıllık ilaçsız takibinde rekürrens gözlenmemiştir. 2. hastanın iki ay içerisinde görme keskinliği sağ gözde 0.7, solda 0.9 seviyesine ulaşmış, ilaçsız ikinci ay takibinde retina dekolmanı nüksü ile görme keskinliği parmak sayma düzeyine inmiştir. 2. pulse kortikosteroid tedavisinin ardından eksudatif retina dekolmanı gerilemiş, görme keskinliği sağ gözde 0.5, sol gözde 0.4 seviyesinde kalmıştır. 3. hasta optik diski de içine alan total eksudatif dekolmanla başvurmuş, 3 kez pulse kortikosteroid tedavisine ek olarak siklosporin A ve azathioprine tedavisi uygulandığı halde subretinal bandları olan optik disk ve çevresi dışındaki dekolman alanı yatışmış, görme keskinliğinde artış olmamıştır. Bütün hastalarda eski dekolman alanında korioretinal atrofi ve pigment lezyonlar gelişmiştir.

Yorum: Vogt-Koyanagi-Harada sendromu yakın izlem gerektiren ağır göz tutulumları ile karşımıza çıkmaktadır. Vizüel prognozu, retina tutulum derecesi ve medikal tedaviye yanıt belirlemede, bu da olgudan olguya farklılıklar gösterebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Vogt-Koyanagi-Harada sendromu, pulse kortikosteroid tedavisi

(*) Asistan Dr., SSK İstanbul Eğitim Hastanesi Göz Kliniği

(**) Uzman Dr., SSK İstanbul Eğitim Hastanesi Göz Kliniği

(***) Doç. Dr. SSK İstanbul Eğitim Hastanesi Göz Kliniği Şefi

♦ TOD 37. Ulusal Kongresinde Poster Olarak Sunulmuştur.

Yazışma adresi: Dr. Filiz Özveren, Acun Sok. Yuvam Apt. No:1/17, Erenköy - İstanbul

Mecmuaya Geliş Tarihi: 07.01.2004

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 21.05.2004

Kabul Tarihi: 03.11.2004

SUMMARY

Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome: Pulsed Corticosteroid Treatment and Clinical Course in 3 Cases of Bilateral Exudative Retinal Detachment

Purpose: To evaluate the different clinical courses and the effect of pulsed steroid treatment in 3 patients diagnosed as Vogt Koyanagi Harada (VKH) syndrome.

Materials and Methods: Clinical reports of 3 patients with VKH syndrome all followed in uvea clinic from 1993 to 2003 were evaluated retrospectively. All patients were treated with 1 g/day pulsed methylprednisolone for 3 days followed by oral corticosteroid therapy. Cyclosporine A and azathioprine therapy was applied to the third patient following pulsed steroid treatment. Regular follow-up was done with visual acuities, retinal examination, fundus fluorescein angiography and fundus photographs.

Results: Study group consisted of 3 patients aged between 17-42 years. Each of the three patients admitted to the hospital with a visual acuity level of hand motions. After pulsed corticosteroid treatment, the visual acuity of the first patient reached to 8/10 in both eyes within six months and no recurrence has been observed for six years of follow-up. the visual acuity of the first patient reached to 8/10 in both eyes within six months and no recurrence has been observed for six years of follow-up. The second patient's visual acuity reached to 7/10 OD and 9/10 OS within two months. During the follow-up period of two months without medication, visual acuities decreased to counting finger level due to recurrence of retinal detachment. After second pulsed corticosteroid treatment, retinal detachment regressed with remaining visual acuities of 5/10 OD and 4/10 OS. The third patient presented with bilateral total exudative retinal detachment including the optic disks; in spite of pulsed corticosteroid treatment, cyclosporine A and azathioprine therapy, no increase in visual acuity has occurred yet though retinal detachment except the peripapillary area with subretinal fibrotic bands regressed. In all patients, chorioretinal atrophy and pigmented lesions developed in the previous detachment area.

Interpretation: Vogt Koyanagi Harada syndrome causes extensive eye involvement that requires close follow-up. The visual prognosis depends on the degree of retinal involvement and response to medical treatment which can show differences from case to case.

Key Words: Vogt Koyanagi Harada syndrome, pulsed corticosteroid treatment.

GİRİŞ

Vogt-Koyanagi-Harada sendromu (VKH), bilateral granülatöz panüveit ve eksudatif retina dekolmanı ile seyreden, meninksleri, deriyi tutan ve odyolojik bulgular veren bir multisistem hastalığıdır. Sadece bilateral eksudatif üveit ve beyin omurilik sıvısında pleositoz varlığında ise Harada hastalığı olarak adlandırılır (1,2).

Hastalığın tanımında 2001'e kadar Amerikan Üveit Derneği'nin 1978 tanı kriterleri kullanılmaktaydı (1,2,3). 2001'de uluslararası bir konsensus ile yeniden düzenlenen kriterlere göre kesin tanı için 5 maddenin tümünün de hastada tanımlanması gerekmektedir (4).

1. Üveitin tanımlanmasından önce geçirilmiş göz travması ve cerrahisi bulunmaması,
2. Diğer oküler hastalıkları düşündüren klinik ve laboratuvar bulgularının olmaması,
3. Göz bulgularının bilateral olması
 - Diffüz koroidit bulguları (ön üveit, vitritis, optik disk hiperemisi de eşlik edebilir), eksu-

datif retina dekolmanı, büllöz seröz retina dekolmanı,

- FFA'da koroidal perfüzyonda fokal gecikme alanları, geniş plakoid hiperflorosans, retina altı sıvı göllenmesi, optik diskte boyanma,
 - Ultrasonografi ile posterior sklerit olmadığı ispat edilen koroid kalınlaşması
 - Geç bulgulardan 'sunset glow' fundus veya Sugiura işareti,
 - Tekrarlayan ya da kronik ön üveit.
4. Nörolojik ve odyolojik bulgular (hasta ile karşılaştığında gerilemiş olabilir)
 - Meningismus, tinnitus veya beyin omurilik sıvısında (BOS) pleositoz
 5. Dermatolojik bulgular (oküler ve merkezi sinir sistemi (MSS) bulgularından sonra ortaya çıkma şartı ile)
 - Alopesi, poliosis veya vitiligo.

VKH sendromlu hastalarda HLA-DR4, HLA-Dw53 pozitifliği, otoimmünite ile güçlü bir bağlantıyı ortaya çıkarmıştır (5,6). Tetikleyen faktörler tam olarak netlik kazanmasa da immün reaksiyon melanositlere karşı gelişir. Erken dönemde ön ve arka kamarada hücre varlığının yanı sıra koroid inflamasyonuna bağlı eksudatif retina dekolmanı gelişmektedir. Makuladan başlayarak nöral retinanın ince kıvrımlarla ayrılmasıyla arka kutupta oluşan tipik yonca yaprağı görünümüne dekolman tablosu her iki alt retina yarısında eksudatif dekolman olarak devam eder. Daha ağır olgularda dekolman büllöz bir görünüm alır, optik disk hiperemik ve ödemlidir. Erken dönem FFA'da koroidden subretinal alana eksudasyon görülebilir. İndosiyanin yeşil anjiyografisi (ICG) ise hastalığın erken evrelerinden itibaren bozulan koroid dolaşımını saptamakta önemli bir rol oynar (7). Hastalığın kronik seyrinde eksudatif dekolmanların gerilemesi ile birlikte retina pigment epitel (RPE) değişiklikleri olan depigmentasyon, demarkasyon hatları ve hiperpigmente alanlar ortaya çıkar (8,9,10). Görme kaybı, katarakt ve glokom sonucunda ortaya çıkabileceği gibi retina, optik disk ve koroid neovaskülarizasyonlarına bağlı komplikasyonlar sonucu da gelişebilir. Makuladaki koroid neovaskülarizasyonu ise geç dönemdeki görme kaybının en önemli nedenidir (11).

VKH sendromunda topikal kortikosteroidler kullanılmakla birlikte sistemik semptomları olan olgularda yüksek doz sistemik kortikosteroidler de eklenmekte, bunlara rağmen kontrol altına alınamayan olgularda ise immünosupresifler uygulanmaktadır (11,12).

GEREÇ ve YÖNTEM

1993-2003 yılları arasında Uvea biriminde takip edilen fizik ve oftalmolojik muayene ile konsültasyonlar sonucunda Vogt Koyanagi Harada sendromu tanısı almış 3 olguda pulse kortikosteroid tedavisinin etkinliği, klinik seyir, rekürrens ve vizüel prognoz retrospektif olarak incelendi. 17-42 yaşları arasındaki (ort:31.3) biri kadın, ikisi erkek üç olgu düzenli olarak görme keskinliği (GK), retina muayenesi, FFA ve fundus fotoğrafları ile izlendi. Bütün hastalarda, 3 gün süre ile 1gr/gün pulse metilprednizolon sonrası, oral idameye geçildi. 3. hastaya üç kez pulse steroidi takiben tedaviye siklosporin A ve azathioprine de eklendi.

BULGULAR

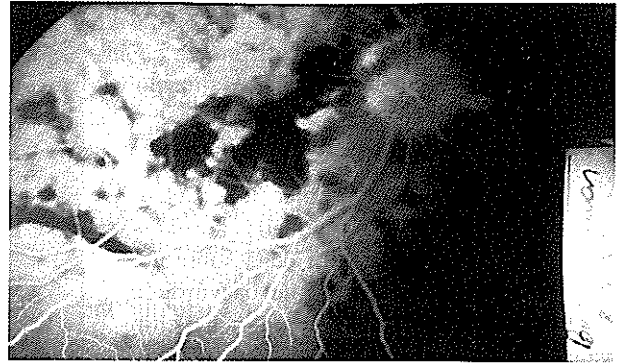
OLGU 1

Otuzüç yaşında erkek hasta, her iki gözde ani başlayan görme kaybı ile göz polikliniğine başvurdu. Hastanın başvurusunda görme keskinliği, her iki gözde el hareketi (EH) düzeyindeydi. Bilateral derin siliyer enjeksi-

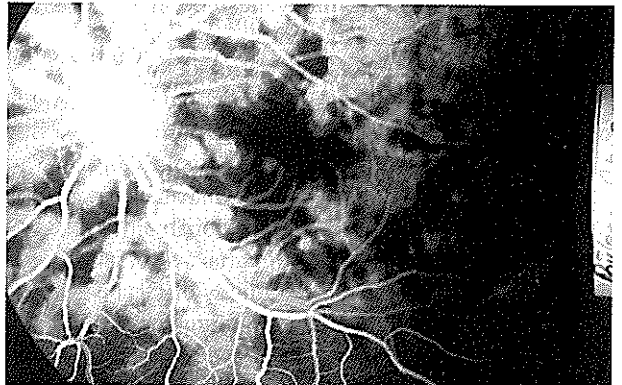
yon, ön kamarada ++++ tındal, fundus muayenesinde bilateral papilödem ve total eksudatif retina dekolmanı saptandı. Hastaya bilateral total eksudatif retina dekolmanı, bilateral iridosiklit ve alopesi bulguları ile VKH tanısı konuldu (Resim 1,2). Hastaya 3 gün süre ile 1 gr/gün metilprednizolon iv. uygulanarak 80 mg/gün uygulanan oral doz kademeli olarak azaltılarak 3 ay içinde kesildi. Eksudatif retina dekolmanı 3. ayda tamamen geriledi. 6. ay içerisinde GK her iki gözde 0.8 düzeyine ulaştı, iridosiklit tablosu tamamen geriledi. Retina muayenesinde papilla sınırları silikti, yaygın korioretinal atrofiye rağmen, altı yıllık ilaçsız izleminde GK her iki gözde 1.0 düzeyine çıktı ve rekürrens saptanmadı.

Resim 1, 2. 1. olgu erken dönem FFA bilateral eksudatif retina dekolmanı

Resim 1. 1. olgu erken dönem FFA, OD



Resim 2. 1. olgu erken dönem FFA, OS



OLGU 2

Kırkiki yaşında erkek hasta, meningismus semptomları ve yüksek frekanslı sesleri kapsayan işitme kaybı nedeniyle nöroloji polikliniğine başvurdu. Hastanın muayene sonucu ve her iki gözde görme kaybı gelişmesi üzerine göz konsültasyonu istendi. Tarafımızdan yapılan muayenesinde GK her iki gözde EH düzeyinde ve alt

yarılarda eksudatif retina dekolmanı mevcuttu. Göz bulguları ve yüksek frekanslı sesleri kapsayan işitme kaybı nedeniyle VKH tanısı konuldu. 3 gün süren pulse steroid tedavisini takiben 80 mg/gün metilprednizolon ile idame tedavisi almakta olan hastanın iki ay içerisinde GK sağ gözde 0.7, sol gözde 0.9 düzeyine ulaştı. 2. ayın sonunda gluteal apse gelişmesi nedeniyle kortikosteroid tedavisi sonlandırıldı. İlaçsız ikinci ay takibinde retina dekolmanı nüks eden hastanın GK parmak sayma (PS) düzeyine indi. Apsenin tedavisi tamamlandığı için 2. kez pulse kortikosteroid tedavisi uygulandı ve 80 mg/gün metilprednizolon ile 3 ay içerisinde dekolmanı gerileyerek GK sağda 0.5, solda 0.4'e çıktı. 4 yıllık izleminde nüks görülmeyen hastanın son muayenesinde, eski dekolman alanında korioretinal atrofi ve makulayı da içine alan pigmente odaklar devam etmekteydi.

OLGU 3

Onyedili yaşında bayan hasta, kusma ve ense sertliği şikayetleri nedeni ile başvurduğu nöroloji kliniğine interne edildiği; lomber ponksiyon sonrası BOS'da pleositoz saptanmayan hastaya 3 gün süre ile pulse kortikosteroid tedavisi uygulandı; daha sonra her iki gözde ani görme kaybı ile başvurduğu başka bir göz kliniğinde bilateral panüveitin yanısıra bulantı, kusma ve ense sertliği ile giden MSS problemleri ve alopesisi olduğu için VKH tanısı konduğu öğrenildi. Hastanın tarafımızdan yapılan ilk muayenesinde, her iki tarafta GK EH düzeyindeydi ve optik diski de içine alan total eksudatif retina dekolmanı mevcuttu (Resim 3,4). Hastaya tedavi olarak ikinci kez pulse metilprednizolon 3 gün süre ile verildi. İdame tedavisi 80 mg/gün şeklinde sürdürüldü. 1. ay kontrolünde GK her iki gözde 2 MPS, anterior üveit tablosu gerilemiş, sağ retina üst yarısı ve sol retina üst periferi yatışmış şeklindekiydi. Olguya 3. kez pulse metilprednizolon uygulandı. Yüksek doz steroidle idame tedavisine alındı. 2. ay sonunda göz bulgularında gerileme olmaması ve görme keskinliğinin her iki gözde tekrar EH düzeyine inmesi üzerine tedavisine siklosporin A 300 mg/gün ve azothioprine 100 mg/gün ilave edildi. 2. ayda metilprednizolon 60 mg/gün'e azaltılarak diğer tedavileri sürdürüldü. Her iki gözde de optik diskten makula üzerinden temporale uzanan subretinal bandlar nedeniyle, optik

disk ve çevresi dışındaki dekolman alanı yatıştığı halde GK artışı olmadı (Resim 5,6,7).

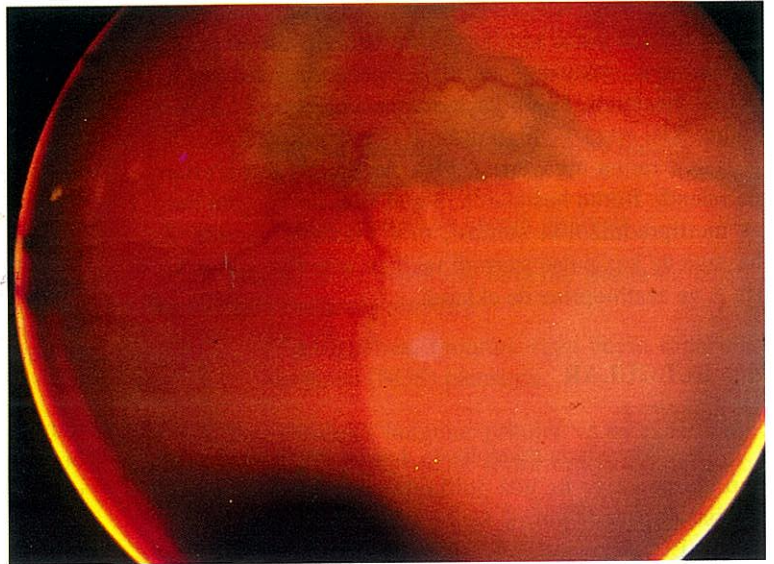
Hastada iatrojenik Cushing gelişmesi ve GK artışı olmaması nedeniyle metilprednizolon kademeli olarak kesilerek siklosporin A ve azothioprine tedavisi sürdürüldü. İzlem sırasında sağ optik diskte neovaskularizasyon gelişmesi üzerine subtenon triamsinolon uygulandı (Resim 8,9,10). Bundan sonraki kontrollerinde artan sağ

Resim 3,4. 3. olgu fundus fotoğrafları; bilateral eksudatif retina dekolmanı

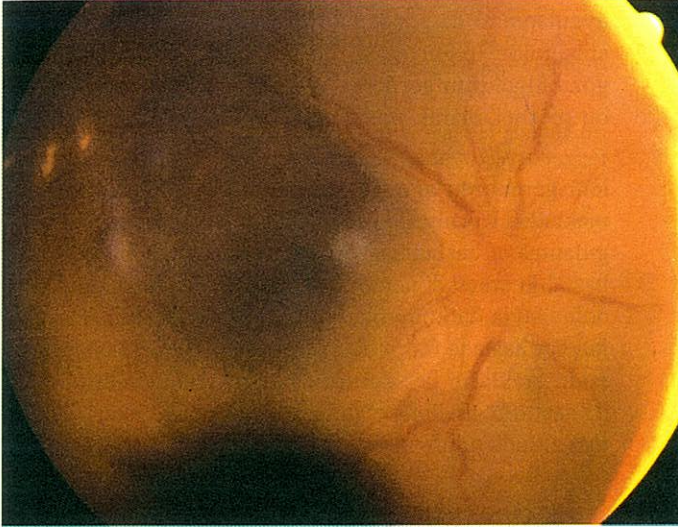
Resim 3. (Prof. Dr. İlknur Tuğal Tutkun'un izniyle İÜTF Göz Hst. AB arşivinden)



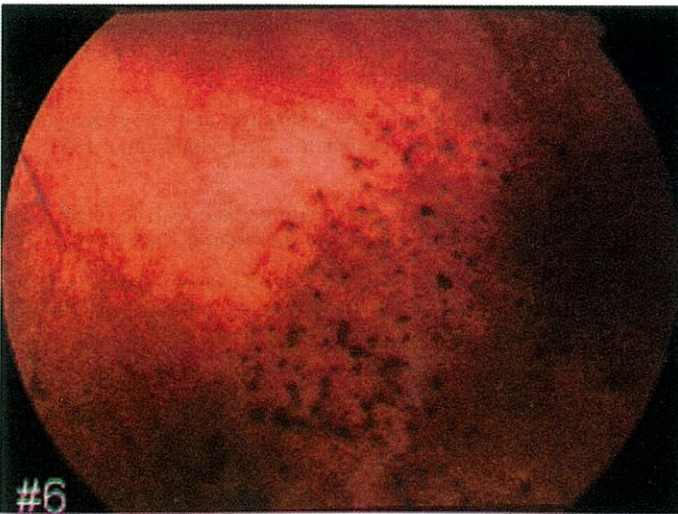
Resim 4.



Resim 5-7. 3. olgu tedavi sonrası fundus fotoğrafları
Resim 5-6. Papilla çevresinden periferik uzanan fibröz bant



Resim 7. Periferik koriyoretinal pigment epitel değişiklikleri

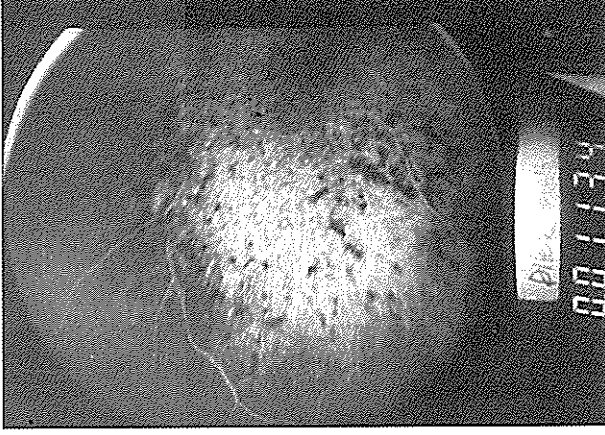
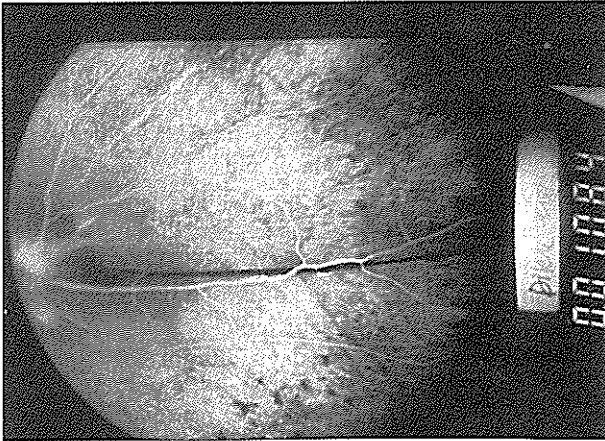
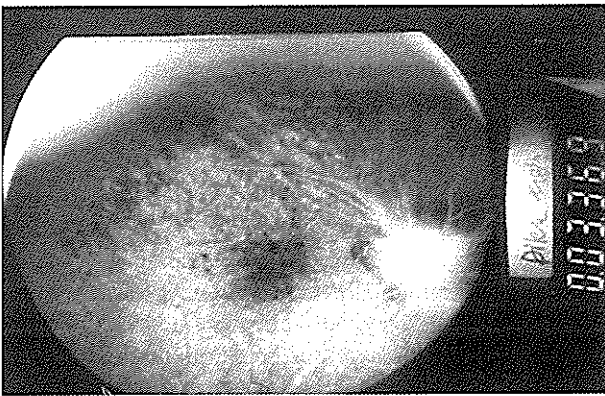


göz içi basıncı (24-28 mm Hg) dorzolamid + timolol kombinasyonu ile kontrol altına alındı. GK halen EH düzeyinde olup izlem altındadır.

YORUM

VKH sendromlu hastaların %60'ının tedavi sonrası görme keskinliği 0.6 ve üzerindedir. Düşük GK'ne glokom %25-30, katarakt %25, koroidal neovasküler membran oluşumu %10-15, subretinal fibrozis %30 gibi komplikasyonlar neden olur (11,13,14). Bu nedenle, hastalığın erken dönemde kontrol altına alınması oldukça önemlidir. Otoimmünite ile bağlantısı en yüksek oranda hastalardaki HLA DR4 pozitifliği ile doğrulanan VKH sendromu diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi yüksek doz sistemik kortikosteroidlerle tedavi edilmeye çalışılmaktadır (5,6,15). Yüksek doz kortikosteroid kullanımı ön ve arka kamara reaksiyonunun daha kısa zamanda, daha iyi kontrol altına alınmasını sağlarken, en son GK'ni de anlamlı derecede yükseltmektedir (16). Tedavinin süresi her hastaya göre değişse de, pulse tedaviden sonra en az altı ay tedaviye devam edilmelidir. Herhangi bir nedenle, idame tedavisinin sona erdirilmesi gereken hastalarda dahi en az üç ay kortikosteroid tedavisi verilmeye çalışılmalıdır. Sunduğumuz üç olguda da pulse kortikosteroid tedavisi uygulanmış, ilk iki olguda ön ve arka segment bulguları bir ay kadar kısa bir sürede gerilemiştir. İkinci olguda görüldüğü gibi, kısa sürede kesilmek zorunda kalan kortikosteroid idamesi sonrasında hastada eksudatif retina dekolmanı nüksetmiştir. Bu da idame tedavisinin nüksleri önlemek açısından önemini göstermektedir. Pulse kortikosteroid tedavisi, hastalığı çok kısa sürede kontrol altına aldığından nükslerde de uygulanmalıdır.

Olgularımızda da pek çok olguda görüldüğü gibi, eksudatif retina dekolmanının gerilemesi ile RPE değişiklikleri olan depigmentasyon, demarkasyon hatları ve hiperpigmente alanlar ortaya çıkmıştır (8,9,10). Bu lezyonlar makulada olmadığı sürece hastaların son GK'leri etkilenmemektedir. Makulayı içine alan subretinal fibrozis ve koroidal neovaskülarizasyon GK'ni en çok düşüren komplikasyonlardır (11,13,14). Üçüncü olguda eksudatif dekolman sonrası gelişen, optik diski ve makulayı da içine alan subretinal fibrozis bantları gerilemeyecek GK'nin EH düzeyinde kalmasına neden olmuştur. VKH hastalarında yüksek doz kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen, ya da bu tedaviyi yan etkileri yüzünden tolere edemeyen hastalara immünosupresif tedavi uygulanmaktadır (1,3,10,17,18). Fakat üç kez uygulanan pulse kortikosteroid tedavisine

Resim 8-10. 3. olgu tedavi sonrası FFA**Resim 8. Periferik retina epitel değişiklikleri ve koriyoretinal atrofi****Resim 9. OD, optik diskten nazal perifere uzanan subretinal fibröz bant****Resim 10. OD, optik diskte sızıntı**

rağmen, arka segment bulgularında gerileme olmayan üçüncü olgunun tedavisine siklosporin ve azathioprine

ilave edildiği halde subretinal fibrozisde gerileme görülmemiştir. Son yıllarda VKH sendromlu olgularda seröz retina dekolmanın tedavisinde intravitreal triamsinolon uygulanması da gündeme gelmiştir (19). İntravitreal triamsinolon uygulaması, bu hastalarda erken dönemde göz bulgularını geriletken ve görme keskinliğini arttıran bir seçenek olarak akılda tutulabilir.

Vogt-Koyanagi-Harada sendromu, yakın ve sıkı izlem gerektiren ağır göz tutulumları ile karşımıza çıkmaktadır. Kortikosteroid tedavisinin erken dönemde uygulanmaya başlanması ve yeteri kadar devam edilmesi hastalığı erken dönemde kontrol altına almakta, nöksleri dolayısıyla da komplikasyonları azaltmaktadır. Hastalığın her hastada farklı bir seyir gösterebileceği unutulmamalı, atakların her defasında göz fonksiyonlarını daha da azalttığı göz önüne alınarak, bu hastalar uzun süre izlem altında tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Beniz J, Forster DJ: Variations in clinical features of the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Retina*. 1991;11: 275-80.
2. Nussenblatt RB, Whitcup SB: *Uveitis, Fundamentals and Clinical Practice*, second edit. Mosby Year Book, St. Louis, Missouri 1996; 312-24.
3. Çakmakçı Ş, Aydın P: Bir olgu nedeniyle Vogt Koyanagi Harada Sendromu. *MN Oftalmol* 1999;6:185-7.
4. Read RW, Holland GN: Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada Disease: Report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol* 2001; 131:647-51.
5. Ohno S: Immunological aspects of Behçet's and Vogt-Koyanagi-Harada's diseases. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1981; 101: 335-41.
6. Zhao M, Jiang Y: Association of HLA antigens with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in a Han Chinese population. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 368-70.
7. Yuzawa M, Kawamura A: Indocyanine green video-angiographic findings in Harada's disease. *Jpn J Ophthalmol* 1993; 37: 456-66.
8. Cowper AR: Harada's disease and Vogt-Koyanagi syndrome: Uveoencephalitis. *Arch Ophthalmol* 1951; 45: 367.
9. Pattison EM: Uveo-meningoencephalitic syndrome (Vogt-Koyanagi-Harada). *Arch Neurol* 1965;12:197-205.
10. Rubsamen PE, Gass JD: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Clinical course, therapy, and long-term visual outcome. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 682-7.
11. Moorthy RS, Inomata H: Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome *Surv Ophthalmol*. 1995; 39: 265-92.
12. Boutimzine N, Laghmari A: Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome. Epidemiological, clinical and disease progression aspects. *J Fr Ophthalmol*. 1998; 21: 74-54.

13. Lertsumitkul S, Whitcup SM: Subretinal fibrosis and chorioidal neovascularization in Vogt-Koyanagi Harada syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237: 1039-45.
14. Read RW, Rechodouni A: Complications and prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 2001;131: 599-606.
15. Pivetti Pezzi P, Accorinti M: Vogt-Koyanagi-Harada disease and HLA type in Italian patients. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 889-91.
16. Sasamoto Y, Ohno S: Studies on corticosteroid therapy in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ophthalmologica* 1990; 201: 162-7.
17. Synder DA, Tessler HH: Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome. *Am J Ophthalmol* 1980; 90:69-75.
18. Yıldız M, Şengün A: Vogt-Koyanagi-Harada Sendromu. *MN Oftalmol* 2003; 10:250-5.
19. Andrade R, Muccioli C: Intravitreal triamcinolone in the treatment of serous retinal detachment in Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome. *Am J Ophthalmol* 2004; 572-4.