



Koroidal Neovasküler Membran Gelişen Sempatik Oftalmili Olguda Sistemik Tedaviye İlave İntravitreal Aflibersept Uygulaması

Intravitreal Aflibercept as an Adjunct to Systemic Therapy in a Case of Choroidal Neovascular Membrane Associated with Sympathetic Ophthalmia

Ali Osman Saatçi, Ziya Ayhan, Şefik Can İpek, Meltem Söylev Bajin
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Koroidal neovasküler membran (KNV) gelişimi sempatik oftalmi tanılı hastalarda izlenen nadir bir komplikasyondur. Çalışmamızda 38 yaşında, sistemik steroid tedavisi almakta iken tip 2 KNV izlenen tek gözlü hastayı değerlendirdik. Sekiz aylık takip süresince hastanın sistemik tedavisi revize edildi ve 5 kez 2 mg intravitreal aflibersept enjeksiyonu yapıldı. Son muayenede görsel ve anatomik kazanç sağlandığı görüldü. Sempatik oftalmiye ikincil KNV gelişen gözlerde intravitreal anti-vasküler endotel büyüme faktörü enjeksiyonu sistemik tedaviye ilave bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Aflibersept, koroidal neovasküler membran, prednizolon, sempatik oftalmi

Abstract

Choroidal neovascular membrane (CNV) is a very rare complication in patients with sympathetic ophthalmia. We hereby report a 38-year-old man who developed a type 2 CNV in his only seeing (left) eye while under systemic steroid treatment. Systemic therapy was revised and a total of 5 intravitreal aflibercept injections (2 mg each) were administered over a period of 8 months. Good anatomic and functional outcome was noted at the last visit. Anti-vascular endothelial growth factor injection may be an important adjunct to systemic therapy in eyes with sympathetic ophthalmia-associated CNV.

Keywords: Aflibercept, choroidal neovascular membrane, prednisolone, sympathetic ophthalmia

Giriş

Sempatik oftalmi (SO), üveada kaza ile meydana gelen veya cerrahi bir hasarı takiben gelişen, nadir görülen bilateral granümatöz enflamasyondur.¹ Koroidal neovasküler membran (KNV), hastalık seyrini komplike hale getirebilir ve SO hastalarında görmeyi olumsuz etkileyebilir.^{2,3,4,5,6,7,8,9}

Arka üveit ve panuveitli 2307 hastanın 4041 gözünü kapsayan retrospektif bir kohort çalışmasında, 81 gözde (%2) ilk muayenede KNV saptanmıştır.¹⁰ Bu çalışmada SO ve KNV'li hasta sayısı çok küçük olduğu için verilmemiştir. Yakın zamanda yapılan ve 6850 üveitli hastanın dahil edildiği bir

başka retrospektif çalışmada, 60 hastanın 73 gözünde (%0,87) enflamatuvar KNV saptanmıştır.¹¹ Bu 73 gözün %52'sinde (29 hastanın 38 gözü) ilk başvuruda KNV saptanırken, geri kalan gözlerde (31 hastanın 35 gözü, %48) izlem süresinde KNV gelişmiştir. KNV saptanan hastaların sadece birine SO tanısı konmuştur.

Bu olgu sunumunda, izlem sırasında KNV gelişen tek gözlü bir SO hastası sunulmaktadır. Hastaya devam eden sistemik tedaviye ek olarak intravitreal aflibersept enjeksiyonları yapılmıştır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ali Osman Saatçi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

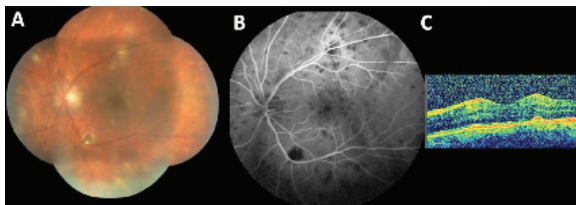
Tel.: +90 532 743 70 71 E-posta: osman.saatci@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-6848-7239

Geliş Tarihi/Received: 13.12.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 24.01.2018

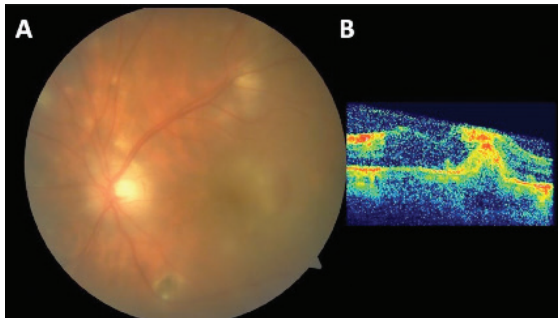
©Telif Hakkı 2018 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Olgu Sunumu

Otuz sekiz yaşında erkek hastanın görmeyen ve ağrılı sağ gözüne Eylül 2016'da evisserasyon yapıldı. Hasta erken çocukluktan beri sağ gözünün görmez olduğunu ve bunun sekonder glokomla komplike olan tek taraflı konjenital bir anomali nedeniyle meydana geldiğini bildirdi. Hasta Ocak 2017 tarihinde gören tek gözünde (sol göz) görme kaybı gelişmesinden sonra SO tanısı aldı. Tanı konan hasta hemen yatırıldı ve diğer üveit nedenlerini dışlamak için olası enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenler titizlikle araştırıldı, ancak herhangi bir pozitif sonuca ulaşılmadı. Bu sırada yapılan muayenesinde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 6/10 idi. Biyomikroskopik muayenede sol gözde birkaç vitreus hücresi görüldü. Fundoskopide, sol fundus boyunca birkaç dağınık pigment koryoretinal skar ve ayrı ayrı görünen sarımsı yuvarlak koroidal lezyonlar görüldü (Şekil 1A). Floresein anjiyogramda aktif lezyonlar erken dönemde hipofloresan (Şekil 1B) olan geç boyanma gösteren lezyonlar olarak belirlendi. Sol maküla konturu optik koherens tomografide (OKT) normaldi (Şekil 1C). Hastaya oral prednizolon (64 mg, 2 hafta) başlanmıştı ve haftada 8 mg azaltılarak kesilmesi planlanmıştı. Tedavi ile ilk başta görmede iyileşme sağlanmasına rağmen, hasta 32 mg prednizolon kullanırken görme tekrar azaldı. Hastanın düzeltilmiş en iyi görme keskinliği 2/10'a düştü ve Miami evrelemesine göre 4. evre vitreus bulanıklığı gelişti.¹² Fundus muayenesinde, makülada belirgin sarımsı-beyaz renk değişikliği ve intraretinal kanama bulguları görüldü (Şekil 2A ve B). Hasta



Şekil 1. A) Sol gözde tüm fundusta dağınık yuvarlak sarı-beyaz infiltratları gösteren kompozit renkli fundus fotoğrafı; B) retina altında 360 derece yaygın hipofloresan noktaları gösteren anjiyogramın venöz fazı; C) sempatik oftalmi tanısı konurken çekilen optik koherens tomografi kesitlerinde normale yakın fovea konturu ve arka vitreusta enflamatuvar hücre kümelerine karşılık gelen bazı hiperreflektif noktalar

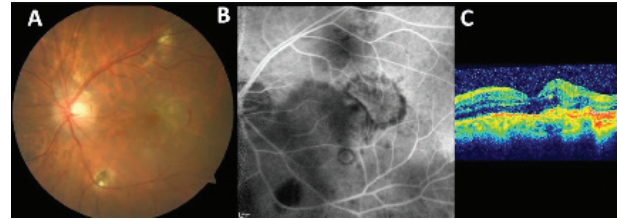


Şekil 2. A) Sol gözde arka fundusun bulanık görünümünü, sınırları belirli olmayan sarı-beyaz fovea infiltrasyonu ve bir miktar retinal hemorajiyi gösteren renkli fundus fotoğrafı; B) sol gözde olası koroidal neovasküler membranı gösteren optik koherens tomografi kesiti

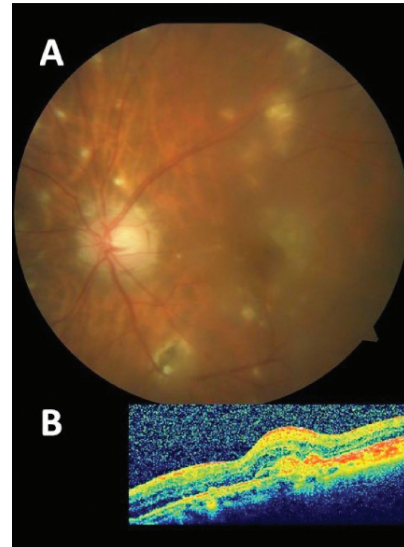
yatırıldı ve 3 gün süreyle 1 g metilprednizolon (günde 4 kez 250 mg) ile pulse steroid tedavisi yapıldı. Pulse tedaviyi takiben 64 mg oral prednizolon ve 150 mg (günde 3 kez 50 mg) azatioprin birlikte başlandı. Pulse tedavi tamamlandıktan iki hafta sonra, vitreus bulanıklığında belirgin bir azalmaya rağmen görme keskinliği hala 2/10 seviyesinde idi. Floresein anjiyografi ve OKT'de tip 2 koroid neovaskülarizasyonu görüldü (Şekil 3A-C). Sekiz aylık bir süre içinde 5 kez intravitreal 2 mg aflibersept enjeksiyonu yapıldı. Hastanın son ölçülen görme keskinliği 6/10 idi ve maküla stabil görünümüne sahipti (Şekil 4A ve B). Hastanın tedavisine 150 mg azatioprin ve 8 mg prednizolon ile devam edildi.

Tartışma

KNV çeşitli enflamatuvar koroidal hastalıklar ile ilişkili olabilir çünkü patogenezin sitokinler ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) aracılığı ile ortaya çıkan permeabilite ve anjiyogeneze bozulmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir.^{13,14} Dalen-Fuchs nodüllerinin varlığı, SO gözlerde Bruch membranında bozulmanın sebebi olabilir.



Şekil 3. A) Sol gözde jukstafoveolar koroidal neovasküler membran ve dağınık koryoretinal skarları gösteren renkli fundus fotoğrafı; B) sınırları belirgin hiperfloresan klasik tip koroidal neovasküler membranı gösteren floresein anjiyografi görüntüsü; C) tip 2 membran ve bir miktar intraretinal sıvı varlığını gösteren optik koherens tomografi kesiti



Şekil 4. A) Küçülen koroidal neovasküler membran alanını ve persistan 360 derece koryoretinal skarı gösteren son izlemde çekilen renkli fundus fotoğrafı; B) fibrotik görünümlü koroidal neovasküler membranı gösteren optik koherens tomografi kesiti

SO'lu gözlerde KNV'nin spontan gerileyebildiği ve immünoşüpresif tedavi (siklosporin ve azatioprin),^{4,7} fotodinamik tedavi,⁶ termal lazer,⁵ ve intravitreal bevacizumab enjeksiyonuna yanıt verdiği bildirilmiştir. KNV'yi çıkartmak için submaküler cerrahi bile denenmiştir.⁹

Steroidler ve immünoşüpresifler genellikle, KNV oluşumunda rol aldığı düşünülen enflamatuvar süreci baskılamak ve kısmen de antianjiyojenik etkisi nedeniyle üveitlerde kullanılır.¹⁵ Olgu sunumları ve serilerinde enflamatuvar KNV'li gözlerde sistemik tedaviye ek olarak anti-VEGF ajanların da kullanıldığı bildirilmiştir. KNV tedavisinde ranibizumabın etkinliği ve güvenilirliğinin araştırıldığı ve 178 hastanın dahil edildiği randomize bir çalışmada, 18 hastada (%15,1) post-enflamatuvar tip KNV saptanmış olup tek yükleme dozundan sonra gerekli oldukça tedavi rejimi ile hem anatomik hem görmede anlamlı iyileşme sağlanmıştır.¹⁶ Julian ve ark.⁸ üveit ile ilişkili KNV tanısı alan 15 hastanın intravitreal bevasizumab ile tedavi edildiğini ve bu hastalardan sadece birinde SO olduğunu bildirmiştir. Bu hasta ayrıca sistemik steroid ve interferon alfa da kullanılmaktadır. Bevasizumab enjeksiyonlarının sayısı bildirilmemiştir. Olgumuz sistemik steroid tedavisi alırken tek gözünde KNV gelişti ve 8 ay içinde 5 kez 2 mg aflibersept enjeksiyonu yapılarak hastanın görmesinde iyileşme sağlandı. Azatioprin idame tedavisi ile birlikte, nispeten anatomik açıdan ve görme açısından iyi sonuçlar elde etti.

Göz hekimleri, koroidal subretinal neovasküler membran bulgularını, mevcut üveal enflamasyon bulgularından ayırt etmeye özen göstermelidir, çünkü immünoşüpresif tedavi verilen gözlerde bile KNV gelişebilir. Anti-VEGF ajanlar (bu olguda aflibersept) enflamatuvar tip subretinal koroidal neovasküler membranlarda iyi bir anatomik ve fonksiyonel sonuç elde etmek için çok değerli bir yardımcı tedavi olarak görülmektedir ve enflamatuvar stimulusu bastırmak için sistemik immünoşüpresyon da kullanılmalıdır.

Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ali Osman Saatçi, Meltem Söylev Bajin, Ziya Ayhan, Şefik Can İpek, Konsept: Ali Osman Saatçi, Dizayn: Ali Osman Saatçi, Veri Toplama veya İşleme: Ali Osman Saatçi, Analiz veya Yorumlama: Ali Osman Saatçi, Literatür Arama: Ali Osman Saatçi, Ziya Ayhan, Şefik Can İpek, Yazan: Ali Osman Saatçi.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Chu XK, Chan CC. Sympathetic ophthalmia: to the twenty-first century and beyond. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2013;3:49.
2. Chew EY, Crawford J. Sympathetic ophthalmia and choroidal neovascularization. Case report. *Arch Ophthalmol.* 1988;106:1507-1508.
3. Carney MD, Tessler HH, Peyman GA, Goldberg ME, Williams DP. Sympathetic ophthalmia and subretinal neovascularization. *Ann Ophthalmol.* 1990;22:184-186.
4. Kilmartin DJ, Forrester JV, Dick AD. Cyclosporine-induced resolution of choroidal neovascularization associated with sympathetic ophthalmia. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:249-250.
5. Borkowski LM, Weinberg DV, Delany CM, Milsow L. Laser photocoagulation for choroidal neovascularization associated with sympathetic ophthalmia. *Am J Ophthalmol.* 2001;132:585-587.
6. Kinge B, Syrdalen P, Bjornsson OM. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization secondary to sympathetic ophthalmia. *Retina.* 2005;25:375-377.
7. Vianna RN, Ozdal P, Souza Filho JP, Deschenes J. Choroidal neovascularization associated with sympathetic ophthalmia: case report. *Arq Bras Oftalmol.* 2005;68:397-400.
8. Julian K, Terrada C, Fardeau C, Cassoux N, Francais C, LeHoang P, Bodaghi B. Intravitreal bevacizumab as first local treatment for uveitis-related choroidal neovascularization: long-term results. *Acta Ophthalmol.* 2011;89:179-184.
9. Bom S, Young S, Gregor Z, Lightman S. Surgery for choroidal neovascularization in sympathetic ophthalmia. *Retina.* 2002;22:109-111.
10. Baxter SL, Pistilli M, Pujari SS, Liesegang TL, Suhler EB, Thorne JE, Foster CS, Jabs DA, Levy-Clarke GA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Kempen JH. Risk of choroidal neovascularization among the uveitides. *Am J Ophthalmol.* 2013;156:468-477.
11. Bansal R, Bansal P, Gupta A, Gupta V, Dogra MR, Singh R, Katoch D. Diagnostic Challenges in Inflammatory Choroidal Neovascular Membranes. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25:554-562.
12. Davis JL, Madow B, Cornett J, Stratton R, Hess D, Porciatti V, Feuer WJ. Scale for photographic grading of vitreous haze in uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2010;150:637-641.
13. Battaglia Parodi M, Iacono P, Verbraak FD, Bandello F. Antivascular endothelial growth factors for inflammatory chorioretinal disorders. *Dev Ophthalmol.* 2010;46:84-95.
14. D'Ambrosio E, Tortorella P, Iannetti L. Management of uveitis-related choroidal neovascularization: from the pathogenesis to the therapy. *J Ophthalmol.* 2014;2014:450428.
15. Bhende M. AAS. Management of Inflammatory CNV. In: Biswas J. MP, ed. *Uveitis: An Update.* New Delhi; Springer; 2016:109-117.
16. Lai TYY, Staurenghi G, Lanzetta P, Holz FG, Melissa Liew SH, Desset-Brethes S, Staines H, Hykin PG; MINERVA study group. Efficacy and safety of ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularization due to uncommon cause: Twelve-Month Results of the MINERVA Study. *Retina.* 2018;38:1464-1477.