



Tüberküloza Bağlı Serpiginöz Benzeri Koroidit Olgusunda Anti-Tüberküloz Tedavi Sonrası Paradoksal Kötüleşme

Paradoxical Worsening of Tubercular Serpiginous-Like Choroiditis after Initiation of Antitubercular Therapy

Ebru Esen, Selçuk Sızma, Zeynep Kunt, Nihal Demircan
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Öz

Bu çalışmada anti-tüberküloz tedaviyi takiben progresyon gösteren tüberküloz koroiditi olgusu sunulmuş, tüberküloz ile ilişkili arka üveitte tedavi yaklaşımı irdelenmiştir. Sağ gözde görme azlığı şikayeti ile başvuran 40 yaşındaki kadın hastanın fundus muayenesinde serpiginöz koroidit tablosu tespit edildi. Öyküsünden 9 yıl önce tüberküloz tedavisi aldığı öğrenilen hastanın tüberkülin deri testi 15 mm, interferon gamma salınım analizi testi pozitif. Akciğer görüntülemesinde geçirilmiş tüberküloza bağlı sekel lezyonlar tespit edildi. Diğer üveit etyolojileri dışlandı ve hastaya olası intraoküler tüberküloz tanısıyla 4'lü anti-tüberküloz tedavi başlandı. Tedavinin yedinci gününde mevcut koroidit lezyonlarında progresyon, yeni koroidit odakları ve şiddetli maküla ödemi gelişti. Tedaviye oral steroid eklendi ve bir hafta içinde maküla ödemi geriledi, koroidit odaklarında inaktivasyon başladı. Tüberküloza bağlı arka üveit olgularında anti-tüberküloz tedavi sonrası bulgulara progresyon gelişebilir. Bu tablonun, tedavi ile açığa çıkan antijen yüküne karşı gelişen bir hiperakut immün reaksiyon olduğu düşünülmektedir. Tedaviye sistemik steroid eklenmesi ile bu reaksiyon baskılanabilir.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz koroiditi, anti-tüberküloz tedavi, paradoksal kötüleşme, steroid

Summary

In this study, a case with tubercular choroiditis showing severe macular edema and progression of choroidal lesions following initiation of antitubercular treatment is presented and the management of posterior uveitis associated with tuberculosis is evaluated. A 40-year-old female patient was admitted with decreased vision in her right eye and her fundoscopic examination revealed serpiginous choroiditis. It was learned from her medical history that she had taken antitubercular therapy 9 years ago. Mantoux tuberculin skin test showed an area of induration measuring 15 mm and a positive interferon-gamma release assay was documented. Additionally, sequelae lesions due to previous tubercular infection were remarkable on her chest imaging. By excluding other causes of uveitis, the patient was considered presumed ocular tuberculosis and a full standard course of 4-drug antitubercular therapy was initiated. On the seventh day of the treatment existing choroidal lesions showed progression, new foci of choroiditis appeared and severe macular edema occurred. After adding systemic corticosteroid to the treatment, the macular edema resolved and choroidal lesions began to deactivate. In patients with tubercular choroiditis, continued progression may develop after initiation of antitubercular therapy. This paradoxical worsening is thought to be a hyperacute immunologic reaction occurring against antigen load released after antitubercular therapy. This phenomenon may be suppressed by the addition of systemic corticosteroids to the treatment.

Keywords: Tubercular choroiditis, antitubercular therapy, paradoxical worsening, steroid

Giriş

Serpiginöz koroidit, nadir görülen, idiyopatik kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Koroid ve ona komşu retina pigment epiteli (RPE) ile dış retina katmanlarının tutulduğu, jeografik lezyonlarla karakterizedir. Tüberküloz (TB) enfeksiyonu olan hastalarda koroidin benzer bulgularla tutulabileceğinin gösterilmesi üzerine bu iki antitenin birbirinden ayrı değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmış, kesin veya olası oküler

TB tanısı almış olgularda görülen tablo, literatürde serpiginöz benzeri koroidit olarak sınıflandırılmıştır.¹ Otoimmün olduğuna inanılan klasik serpiginöz koroidit sistemik steroidlere iyi cevap verirken, serpiginöz benzeri koroiditte anti-tüberküloz tedavi (ATT) verilmeksizin yapılacak steroid tedavisi ağır sistemik ve lokal komplikasyonlarla sonuçlanabilir.

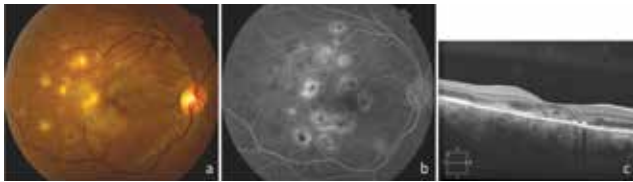
Tüberküloz koroiditi olgularında ATT, basil sayısını azaltmak suretiyle iyileşme sürecini hızlandırır ve nöks riskini azaltır.² ATT ile başlayan hızlı basil yıkımı, bazı olgularda

mevcut lezyonlarda kötüleşmeye ve yeni lezyonların ortaya çıkmasına neden olabilir. Daha çok sistemik TB enfeksiyonunun tedavisi sırasında karşılaşılan bu paradoksal fenomen, az sayıda oküler TB olgusunda da bildirilmiştir. Bu makalede, ATT başlanmasını takiben koroidal lezyonlarda progresyon ve şiddetli maküla ödemi gelişen TB'ye bağlı koroidit olgusu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Kırk yaşında kadın hasta, sağ gözde iki ay önce başlayan görme kaybı yakınmasıyla başvurdu. Hastanın öyküsünden bildiği bir sistemik hastalığı olmadığı, 9 yıl önce 6 ay süreyle ATT aldığı öğrenildi. Oftalmolojik muayenesinde görme keskinliği sağ gözde 2 metreden parmak sayma düzeyinde, sol gözde tamdı. Göz içi basınçları her iki gözde normal, ön segment muayeneleri doğaldı. Fundus muayenesinde sağ gözde arka kutupta yuvarlak, sarı-beyaz, çok sayıda subretinal aktif lezyonlar, bunların yanında gri, keskin sınırlı, kenarında pigment birikimi olan sekel lezyonlar izleniyordu. İnaktif odakların kenarında, birleşme eğilimi gösteren yeni aktivasyon odakları dikkati çekmekteydi (Şekil 1a). Sol göz fundus muayenesi doğaldı. Fundus floresein anjiyografisinde sağ gözde erken arteriyel fazda hipofloresans gösteren aktif odaklarda ilerleyen fazlarda sızıntıya bağlı hiperfloresans izleniyordu. İnaktif lezyon kenarlarında pigment epitel atrofisine bağlı boyanma mevcuttu (Şekil 1b). Optik koherens tomografide (OKT) dış retina katmanları ve koroidde hiperreflektivite ve intraretinal sıvı izleniyordu (Şekil 1c).

Hastadan istenen sistemik tetkiklerde hemogloblin düzeyinin 8,3 g/dL, hematokritin %25,8 olması dışında kan biyokimyası, serolojik ve romatolojik testler tamamıyla normaldi (ASO, C-reaktif proteini, romatoid faktör normal olarak rapor edildi. ANA, Anti-DNA, HLA-B27 negatifti. CMV, Toksoplazma, HSV, HBV, HCV, HIV, Salmonella, Brusella, Lyme ve Sifilize yönelik serolojik testlerde pozitif bulguya rastlanmadı). Paterji testi negatifti. Akciğer grafisinde ve toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) solda hiler kalsifiye lenf nodları, sağ üst lob ön ve arka segmentinde peribronşiyal yumuşak doku dansiteli nodüler lezyonlar izlendi. TB'ye yönelik yapılan tüberkülin deri testinde (TDT) 72. saatte ölçülen endürasyonun çapı 15 mm, QuantiFERON TB- Gold testi pozitif. Göğüs hastalıkları konsültasyonunda sonuçların geçirilmiş akciğer TB'si ile

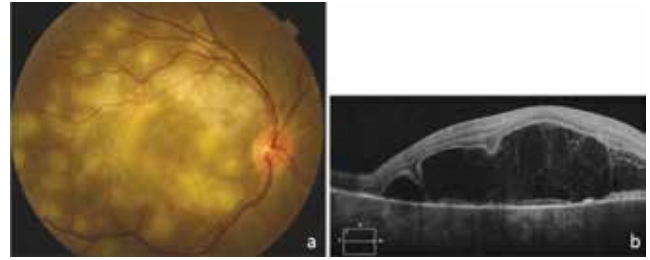


Şekil 1. Olgunun başvurudaki klinik bulguları. a: Fundus fotoğrafında arka kutupta yuvarlak, sarı-beyaz, çok sayıda subretinal aktif lezyonlar, bunların yanında gri, keskin sınırlı, kenarında pigment birikimi olan sekel lezyonlar, inaktif odakların kenarında, birleşme eğilimi gösteren yeni aktivasyon odakları. b: Fundus floresein anjiyografisinde sağ gözde erken arteriyel fazda hipofloresans gösteren aktif odaklarda ilerleyen fazlarda sızıntıya bağlı hiperfloresans, inaktif lezyon kenarlarında pigment epitel atrofisine bağlı boyanma. c: Optik koherens tomografide dış retina katmanları ve koroidde hiperreflektivite ve intraretinal sıvı

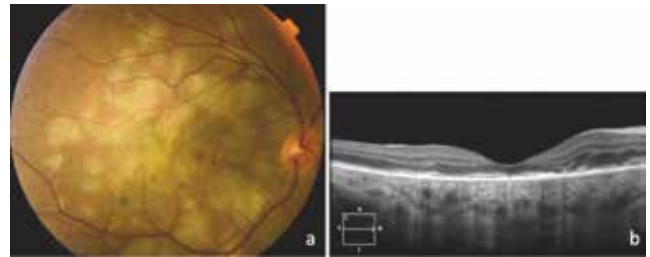
uyumlu olduğu, aktif akciğer enfeksiyonu olmadığı düşünüldü. Enfeksiyon hastalıkları tarafından yapılan sistemik araştırma sonucunda da aktif ya da latent ekstrapulmoner TB bulgusuna rastlanmadı. Hematoloji bölümü tarafından demir eksikliği anemisi tedavisi önerildi. Hastada üveite neden olabilecek romatolojik veya dermatolojik bir hastalık saptanmadı.

Koroidit varlığında, TDT ≥ 15 mm, QuantiFERON TB-Gold testinin pozitif, akciğer grafisi ve BT'de geçirilmiş TB lehine bulguların olması ve diğer üveit nedenlerinin dışlanmasıyla hastaya olası intraoküler TB ve serpiginöz benzeri koroidit tanısı kondu. Hastaya dördürlü ATT (izoniyazid 300 mg/gün, rifampisin 600 mg/gün, pirazinamid 30 mg/kg/gün, etambutol 25 mg/kg/gün) başlandı.

Tedavinin yedinci gününde hastanın görme keskinliği 50 cm'den parmak sayma seviyesine geriledi. Fundus muayenesinde mevcut lezyonlarda progresyon ve çok sayıda yeni koroidit odağı, maküladaki seröz dekolmana neden olan subretinal sıvı geliştiği görüldü (Şekil 2). Tedaviye 1 mg/kg (72 mg) oral metilprednizolon eklendi. Steroid tedavisine başlandıktan hemen sonra subretinal sıvı hızla gerilemeye başladı, bir hafta sonra tamamen kayboldu (Şekil 3). Tedavinin birinci ayında görme keskinliği 1/10'a yükseldi ve koroidit odakları büyük oranda inaktive oldu. Hastaya 2 ay dördürlü, 10 ay ikili (izoniyazid ve rifampisin), uzatılmış ATT planlandı ve oral steroid dozu azaltılmaya başlandı. Tedavinin 3. ayında hastanın steroid dozu 24 mg/gün iken görme keskinliği 5/10'a yükseldi ancak yeni aktif koroidit odaklarının geliştiği farkedildi. Steroid dozu 54 mg/güne yükseltildi. Yeni gelişen odaklarda kısa sürede inaktivasyon başladı. ATT ile birlikte aynı dozda steroide devam edildi.



Şekil 2. Anti-tüberküloz tedavinin başlanmasından bir hafta sonraki klinik bulgular. a: Fundus fotoğrafında mevcut lezyonlarda progresyon ve çok sayıda yeni koroidit odağı. b: Optik koherens tomografide maküladaki seröz dekolmana neden olan subretinal sıvı



Şekil 3. Tedaviye oral steroid eklendikten bir hafta sonraki klinik bulgular. a: Fundus fotoğrafında inaktive olmaya başlayan koroidit odakları ve gerileyen seröz dekolman. b: Optik koherens tomografide minimal intraretinal sıvı, dış retina katmanlarında düzensizlik

Hastanın son muayenesi tedavinin 6. ayında yapıldı. Görme keskinliği 10/10'a yükseldi. Fundusta çok sayıda yaygın pigmente inaktif lezyonlar, OKT'de RPE ve dış retina katmanlarında düzensizlik, fotoreseptör tabakanın harabiyetine bağlı iç segment-dış segment bandında bozulma mevcuttu (Şekil 4).

Tartışma

TB basilinin oküler dokularda direkt gösterilmesi zor olduğundan, kesin oküler TB tanısı koymak çoğu kez mümkün olamamaktadır. Çok sayıda klinik durumu taklit edebildiğinden, göz bulguları da tek başına oküler TB tanısı için yeterli olmaz. Diğer üveit nedenlerinin dışlandığı bir hastada, aktif veya latent TB bulguları olması durumunda olası oküler TB'den bahsedilir.³ Özellikle endemik bölgelerde, granülomatöz üveit, koroidit, retinal vaskülit, retinal granülom, panüveit gibi TB üveitini akla getirecek klinik tablo ile gelen hastalarda sistemik araştırmalara TB testleri dahil edilmelidir. TDT'nin 15 mm ve üzerinde olması aşıli hastalarda pozitif olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu durum her zaman gerçek enfeksiyonla karşılaşmış olduğu anlamına gelmemekte, TDT özellikle aşıli bireylerde yalancı pozitif sonuç verebilmektedir. Aşının rutin uygulandığı toplumlarda, sadece *Mikobakteriyum tüberkülozis* basiliyle enfekte olmuş kişilerde pozitif sonuç veren, bir interferon gamma salınım analizi olan QuantiFERON TB-Gold® (Cellestis Limited, Carnegie, Australia) testi tercih edilebilir.⁴ Ancak bu test de TDT gibi aktif ve latent enfeksiyon ayırımını yapamamaktadır. Biz de öykü ve klinik bulgular eşliğinde hastamızın *Mikobakteriyum tüberkülozis* basiliyle enfekte olduğunu QuantiFERON testiyle doğruladık.

Oküler TB'nin en sık görülen klinik formu arka üveittir. Bu tutulumun klinik bulgularından biri olan serpiginöz benzeri koroiditin, *Mikobakteriyum tüberkülozis* basiline karşı gelişen immün aracılı bir hipersensitivite reaksiyonu sonucu olduğu düşünülmektedir.² Bu reaksiyon, oküler dokudaki basillere karşı gelişebileceği gibi uzakta bulunan *Mikobakteriyum tüberkülozis* antijenlerine karşı da gelişebilmektedir.⁵ Bu hastalarda tedaviye cevap görece yavaş olacağından mutlaka dördü ATTT başlanmalı, 2 ay sonra ikili tedaviyle, 9-12 aya tamamlayacak şekilde devam edilmelidir.

ATT, TB basillerinin yıkımını sağlayan süreci başlatır ve bu süreçte açığa çıkan tüberküler antijen yükü, reaksiyonun daha da alevlenmesine neden olabilir. Bu paradoksal tablo, TB menenjit, intrakraniyel tüberküloz, pleval effüzyon ve abdominal TB

gibi sistemik TB enfeksiyonlarında ATT tedavinin başlamasıyla ortaya çıkan Jarisch-Herxheimer reaksiyonunun oküler şeklidir.² Mevcut lezyonlarda progresyon ve yeni lezyonların gelişmesiyle klinik bulgulara kötüleşme izlenir. Antibiyotik tedavisinin başlanmasıyla ortaya çıkan paradoksal kötüleşme sifiliz, Lyme, leptospiroz gibi başka oküler enfeksiyonlarda da görülebilmektedir. Literatürde olgumuza benzer şekilde ATT'yi takiben kliniği kötüleşen oküler TB olguları rapor edilmiştir.^{2,6,7,8} Bu hastalarda tedaviye sistemik steroid eklenmesi, ATT ile birlikte başlanan steroid dozunun artırılması ya da immünsüpresiflerin eklenmesiyle iyileşme sağlanmıştır. Bizim olgumuzda da yüksek dozda başlanan oral steroidle iyi yanıt alındı ve enflamasyon bulguları hızla geriledi.

TB'ye bağlı arka üveit olgularında henüz standart bir tedavi protokolü mevcut değildir. Sadece ATT ile başarılı sonuçların alındığı olgu serileri bildirilse de genel yaklaşım ATT ile birlikte sistemik steroidin de başlanması şeklindedir.^{2,9,10,11} Bu şekilde geç tip hipersensitiviteye bağlı doku hasarının azalacağı, daha iyi görsel ve anatomik kazanım sağlanacağı düşünülmektedir. Ancak steroidin latent TB'yi aktive edebileceği ya da intraoküler enfeksiyonun yayılımına neden olabileceği de unutulmamalıdır. Bazı çalışmalarda sistemik steroidin ATT'den en az 2 hafta sonra başlanması önerilmiştir.¹² TB tedavisi uzun süren, sabır gerektiren bir tedavidir. Özellikle ilk iki ay, hastanın günlük alması gereken tablet sayısı oldukça fazladır. Tedaviye uyumu güç olan hastalara, ilaveten steroid tabletlerin verilmesi, TB tedavisine uyumu daha da azaltabilir. Böyle hastalarda steroid tedavisine, hastanın klinik seyrine göre karar vermek daha uygun olabilir.

Sistemik steroidin ATT ile eş zamanlı başlandığı olgularda da paradoksal kötüleşme görülebilmektedir. Bunun sebeplerinden biri enflamasyonun çok şiddetli seyretmesi ve süpresyonun yetersiz kalmasıdır. Diğer bir neden ise rifampisin steroid metabolizmasını artırması olabilir.¹³ Bu durumda steroid dozunu yükseltmek ya da tedaviye immünsüpresif eklemek tabloyu düzeltebilir. Bizim olgumuzda da steroid 24 mg/gün idame dozunda verilirken yeni enflamasyon odakları gelişti ve dozun yükseltilmesiyle lezyonlar geriledi.

Sonuç

Özellikle TB'ye bağlı arka üveit olgularında ATT'nin başlanmasıyla paradoksal fenomenin gelişebileceği akılda tutulmalı ve böyle bir tabloda tedavinin fayda sağlamadığı düşüncesiyle ATT kesilmemelidir. Bu hastalarda sistemik steroid tedavisi enflamasyonun baskılanması ve progresyonun durdurulmasında etkili olmaktadır.

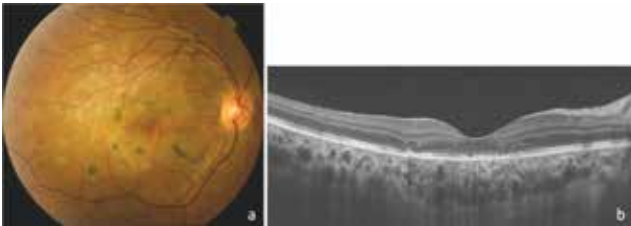
Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ebru Esen, Selçuk Sızmaz, Zeynep Kunt, Nihal Demircan, Konsept: Ebru Esen, Selçuk Sızmaz, Zeynep Kunt, Nihal Demircan, Dizayn: Ebru Esen,



Şekil 4. Tedavinin 6. ayındaki klinik bulgular. a: Fundus fotoğrafında arka kutupta jeografik atrofik lezyonlar ve pigment kümeleri. b: Optik koherens tomografide retina pigment epiteli ve dış retina katmanlarında düzensizlik, iç segment-dış segment bandında bozulma

Selçuk Sızma, Zeynep Kunt, Nihal Demircan, Veri Toplama veya İşleme: Ebru Esen, Selçuk Sızma, Zeynep Kunt, Nihal Demircan, Analiz veya Yorumlama: Ebru Esen, Selçuk Sızma, Zeynep Kunt, Nihal Demircan, Literatür Arama: Ebru Esen, Selçuk Sızma, Zeynep Kunt, Nihal Demircan, Yazan: Ebru Esen, Selçuk Sızma, Zeynep Kunt, Nihal Demircan.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Gupta V, Gupta A, Arora S, Bamberg P, Dogra MR, Agarwal A. Presumed tubercular serpiginouslike choroiditis: clinical presentations and management. *Ophthalmology*. 2003;110:1744-1749.
2. Gupta V, Bansal R, Gupta A. Continuous progression of tubercular serpiginous-like choroiditis after initiating antituberculosis treatment. *Am J Ophthalmol*. 2011;152:857-863.
3. Gupta V, Gupta A, Rao NA. Intraocular tuberculosis--an update. *Surv Ophthalmol*. 2007;52:561-587.
4. Mackensen F, Becker MD, Wiehler U, Max R, Dalpke A, Zimmermann S. QuantiFERON TB-Gold--a new test strengthening long-suspected tuberculous involvement in serpiginous-like choroiditis. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:761-766.
5. Rao NA, Saraswathy S, Smith RE. Tuberculous uveitis: distribution of Mycobacterium tuberculosis in the retinal pigment epithelium. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1777-1779.
6. Cheung CM, Chee SP. Jarisch-Herxheimer reaction: paradoxical worsening of tuberculosis chorioretinitis following initiation of antituberculous therapy. *Eye (Lond)*. 2009;23:1472-1473.
7. Basu S, Das T. Pitfalls in the management of TB-associated uveitis. *Eye (Lond)*. 2010;24:1681-1684.
8. Neunhöffer H, Gold A, Hoerauf H, Herbolt C, Heiligenhaus A, Zimmermann O, Feltgen N. Isolated ocular Jarisch-Herxheimer reaction after initiating tuberculostatic therapy in a child. *Int Ophthalmol*. 2014;34:675-677.
9. Bansal R, Gupta A, Gupta V, Dogra MR, Sharma A, Bamberg P. Tubercular serpiginous-like choroiditis presenting as multifocal serpiginoid choroiditis. *Ophthalmology*. 2012;119:2334-2342.
10. Vasconcelos- Santos, Rao PK, Davies JB, Sohn EH, Rao NA. Clinical features of tuberculous serpiginouslike choroiditis in contrast to classic serpiginous choroiditis. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:853-858.
11. Zhang M, Zhang J, Liu Y. Clinical presentations and therapeutic effect of presumed choroidal tuberculosis. *Retina*. 2012;32:805-813.
12. Mao Y, Peng XY, You QS, Wang H, Zhao M, Jonas JB. Tuberculous uveitis in China. *Acta Ophthalmol*. 2014;92:393-397.
13. McAllister WA, Thompson PJ, Al-Habet SM, Rogers HJ. Rifampicin reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;286:923-925.