

# Düşük CD4+ T-Lenfosit Sayısına Rağmen Bağışıklığın İyileşmesine Bağlı Üveit (Immune Recovery Uveitis) Gelişen Aids Zemininde CMV Retinitli Bir Olgu

Dr. Mehmet Numan ALP<sup>1</sup>, Dr. Nurcan BAYKAM<sup>2</sup>, Dr. Gülcan KURAL<sup>3</sup>

## ÖZET

“Highly active antiretroviral therapy” (HAART) uygulanan sitomegalovirus (CMV) retinitli AIDS hastalarında, bağışıklık sisteminin düzelmesi ile birlikte gelişebilen şiddetli göz içi inflamasyonu “immune recovery uveitis” (IRU) olarak adlandırılmaktadır. Bu sunuda, AIDS nedeniyle HAART uygulanan CMV retinitli, 36 yaşındaki bir kadın hastada, düşük CD4+ T-lenfosit sayısına rağmen gelişen bilateral orta şiddetli ön üveit ve şiddetli arka üveit tablosu tanımlanmaktadır. İnflamasyon döneminde hastanın CD4+ T-lenfosit sayısı 9 hücre/mm<sup>3</sup> idi. Hastada üveit yapabilecek diğer nedenlere ait laboratuvar testlerinin sonuçları negatif bulundu. Göz içi inflamasyonunun, topikal steroid ve sikloplejik kombinasyonu ile tedavi edilmesine rağmen her iki gözde de ağır görme kaybı oluştu. AIDS zemininde CMV retiniti olan hastalarda, HAART uygulanması sırasında CD4+ T-lenfosit sayısında beklenen artış sağlanamasa da IRU benzeri şiddetli göz içi inflamasyonları gelişebilir.

**ANAHTAR KELİMELEER :** AIDS, sitomegalovirus retiniti, bağışıklığın iyileşmesine bağlı üveit, HAART

## SUMMARY

The clinical presentation of severe intraocular inflammation in some patients with cytomegalovirus (CMV) retinitis and AIDS who experienced improved immune function during highly active antiretroviral therapy (HAART) is named as immune recovery uveitis (IRU). We describe herein, a case of CMV retinitis and AIDS who experienced a severe intraocular inflammation resembling IRU with a low CD4+ T-cell count achieved during HAART. CD4+ T-cell count was 9 cells/mm<sup>3</sup>. The patient had negative results of laboratory tests undertaken to evaluate other causes of uveitis. Intraocular inflammation was treated with a combination of topical steroid and cycloplegic. Although the inflammation resolved, its complications resulted in poor vision in both eyes. The patients with CMV retinitis and AIDS may develop severe intraocular inflammation resembling IRU despite a low CD4+ T-cell count achieved during HAART. **Ret-vit 2001; Özel Sayı : 20 - 24.**

**KEY WORDS :** AIDS, cytomegalovirus retinitis, immune recovery uveitis, HAART

1. Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
1. Göz Kliniği Uzmanı
2. Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği  
Başasistanı
3. Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
1. Göz Kliniği Şefi

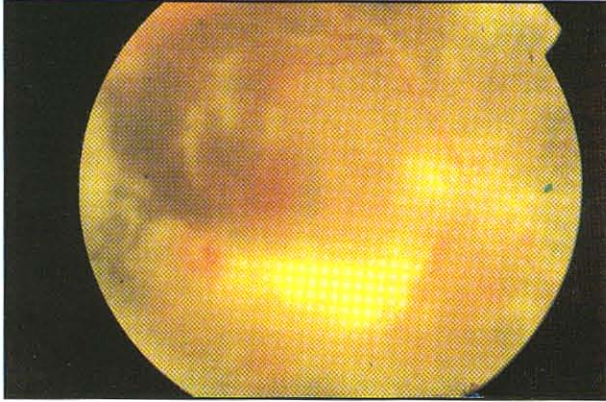
Sitomegalovirus (CMV) retinitisi, geç dönem AIDS hastalarında ciddi körlüğe neden olan fırsatçı enfeksiyonların en sık görülenidir. Genellikle CD4+ T-lenfosit sayısının 100 hücre/mm<sup>3</sup>'ün altında olduğu hastalarda oluşur<sup>1</sup>. "Highly active antiretroviral therapy" (HAART) olarak da bilinen oldukça etkili antiretroviral tedavi protokollerinin son yıllarda kullanıma girmesi ile birlikte birçok AIDS hastasının serum "human immunodeficiency virus" (HIV) RNA yükünde azalma ve CD4+ T-lenfosit sayısında artma ile birlikte bağışıklık sisteminde belirgin iyileşme sağlandığı bildirilmiştir<sup>2</sup>. HAART uygulamasında, en az bir tanesi proteaz inhibitörü veya non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü olmak üzere, üç veya daha fazla antiretroviral ilaç kombine edilir. Her ne kadar, AIDS zemininde gelişen CMV retinitisi, ön ve arka segmentte minimal inflamasyonun eşlik ettiği, yavaş ilerleyen nekrotizan bir retinit ise de HAART nedeniyle bağışıklık sisteminde düzelme olan bazı hastalarda şiddetli göz içi inflamasyonu geliştiği bildirilmiştir<sup>3</sup>. Bu inflamasyon tablosu "immune recovery uveitis" (IRU) olarak adlandırılmaktadır. Bu sunuda, AIDS nedeniyle HAART uygulanan CMV retinitli bir olguda, düşük CD4+ T-lenfosit sayısına rağmen gelişen, IRU benzeri şiddetli bir göz içi inflamasyonu tablosu tanımlanmaktadır.

## OLGU SUNUMU

Onsekiz aydan beri AIDS tanısı ile Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde takip edilen 36 yaşındaki kadın hasta, Ocak 2000'de göz tutulumu yönünden değerlendirilmek üzere 1. Göz Kliniği Retina Birimi'ne başvurdu. İlk muayenesinde, görmeler her iki gözde 20/20 seviyesinde idi. Her

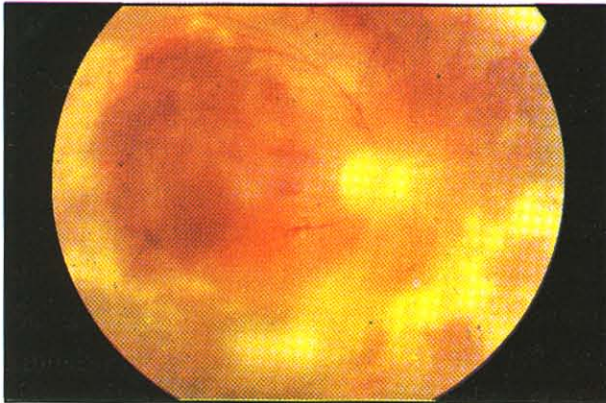
iki gözün ön segment ve vitreus muayenelerinde inflamasyon saptanmadı. Oftalmoskopik muayenede kısa aralıklarla, önce sağ sonra sol gözde aktif CMV retinitisi geliştiği saptandı. Hastanın bu dönemdeki CD4+ T-lenfosit sayısı 9 hücre/mm<sup>3</sup> idi. CMV retinitisine karşı gansiklovir tedavisi, intravenöz yükleme dozunu takiben oral yolla idame ettirildi. Uyumunun bozukluğu nedeniyle bu döneme kadar zidovudin ve didanozin ile tedavi edilebilen hastaya, CMV retinitisi tanısının konması ile birlikte HAART uygulaması amacıyla didanozin, stavudin ve nevirapin başlandı. Beyin omurilik sıvısında "The Veneral Disease Research Laboratory" (VDRL) testi ve Treponema pallidum mikrohemağlütinasyon (TPHA) testi negatif idi. Mycobacterium tuberculosis yönünden balgam, idrar ve gaita kültürleri negatif, ayrıca tüberkülin deri testi anerjik idi. Serum anti-Toxoplasma gondii IgM ve IgG antikor titreleri negatif idi. Mayıs 2000'de CD4+ T-lenfosit sayısında hafif bir yükselme (20 hücre/mm<sup>3</sup>) olmasına rağmen CMV retinitisi hala aktif idi. Haziran 2000'de, HAART'nin başlanmasından beş ay sonra, hasta her iki gözünde uçuşmalar ve bulanık görme şikayetleri ile tekrar başvurduğunda CD4+ T-lenfosit sayısı 9 hücre/mm<sup>3</sup> bulundu. Bu dönemdeki muayenesinde, görmeler sağda 20/50, solda 20/25 idi. Biyomikroskopik muayenede sağ ve sol gözün ön kamarasında sırasıyla 3+ ve 2+ hücre mevcuttu. Oftalmoskopik muayenede her iki gözde 2+ vitritis, vitreus bulanıklığı ve aktif CMV retinitisi saptandı. Göz içi inflamasyonunun tedavisi için topikal steroid (iki saatte bir %1'lik prednizolon asetat) ve sikloplejik (günde üç defa %1'lik atropin) kombinasyonu başlandı. Görme bulanıklığı ve vitreus bulanıklığı, topikal antiinflamatuvar ve sistemik antiviral tedaviye rağmen, özellikle sağ gözde fundus muayenesini kısmen engelleyecek kadar arttı.

Ayrıca sağ gözdeki retina damarlarında yoğun inflamatuvar kılıflanma belirdi (Resim 1). Eylül 2000’de, her iki gözde ön kamara ve retina damarlarının etrafındaki inflamasyonun temizlendiği, vitreus bulanıklığının ise yavaşça azaldığı saptandı (Resim 2). Ancak, görme keskinliği, yoğun vitreus ve epiretinal bantlar nedeniyle her iki gözde de el hareketleri seviyesinde idi. Hastanın Ekim 2000’de solunum sistemi komplikasyonları nedeniyle ölümünden hemen önceki muayenesinde, sol gözde atrofik retina deliklerine bağlı retina dekolmanı geliştiği saptandı (Resim 3).



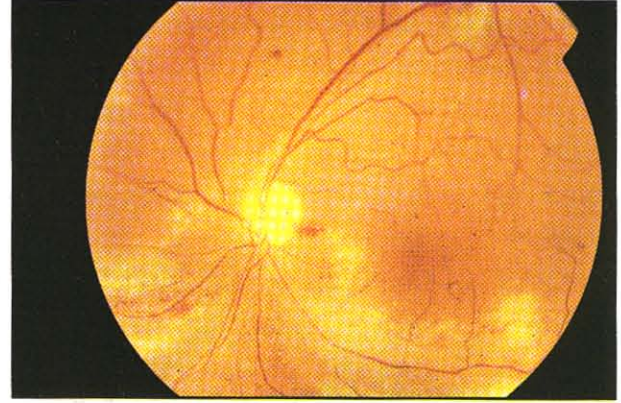
**Resim 1.**

Sağ gözde aktif CMV retinitine eşlik eden yoğun vitreus reaksiyonu ve "frosted branch angiitis" benzeri kılıflanma.



**Resim 2.**

Sağ gözdeki vitreus inflamasyonu ve damar kılıflanmalarının düzelmesine rağmen devam eden yoğun vitreus ve epiretinal bantlar.



**Resim 3.**

Sol gözde atrofik retina deliklerine bağlı gelişen retina dekolmanı.

## TARTIŞMA

Sağlıklı kişilerde CD4+ T-lenfositleri fırsatçı enfeksiyonlara karşı savunmadan sorumlu en önemli lenfosit grubu olarak kabul edilirler. Bağışıklık sisteminin işlevselliğinin değerlendirilmesinde genellikle bu hücrelerin sayısı kullanılmakla birlikte, aralarındaki ilişki kesin değildir. Olgunlaşmamış bir CD4+ T-lenfosit, yabancı bir antijen ile temas ettiğinde klonal olarak çoğalarak, ilerideki bağışıklıkta bellek hücreleri olarak görev yapacak hücreleri oluşturur. AIDS seçici olarak CD4+ T-lenfositlerine zarar verir ve hastalığın ilerlemesi ile CD4+ T-lenfosit yıkımı da devam eder. Connors ve ark. CD4+ T-lenfosit sayısındaki devamlı azalmanın CD4+ T-lenfosit antijen reseptör repertuarında bozulmaya neden olduğunu ve bunun sonucunda da hastanın fırsatçı enfeksiyonlara yakalanmaya daha yatkın hale geldiğini bildirmişlerdir<sup>4</sup>. Ayrıca, proteaz inhibitörleri ile tedavilerinden sonra CD4+ T-lenfosit sayılarında artma olsa dahi, bu hastaların yalnızca sınırlı sayıda antijen repertuarına yanıt geliştirebildiklerini vurgulamışlardır. Nussenblatt ve Lane, AIDS hastalarında göz içi inflamasyonlarının incelendiği beş eski makaleyi yeniden gözden ge-

çirerek, IRU tablosunun mekanizmasının anlaşılması için bazı olası açıklamalarda bulunmuşlardır<sup>1</sup>. Nussenblatt ve Lane, Connors ve ark.'nın gözlemlerine dayanarak, yeterli bir bağışıklık yanıtının oluşturulması için özel bir organizmaya karşı bellek CD4+ T-lenfosit klonlarının varlığının, toplam CD4+ T-lenfosit sayısından daha önemli olduğunu vurgulamışlardır. Diğer bir deyişle, eğer bir fırsatçı organizmaya özgü bellek CD4+ T-lenfosit klonları mevcut ise düşük CD4+ T-lenfosit sayısına (örneğin <100 hücre/mm<sup>3</sup>) rağmen, bu organizmaya karşı yeterli bağışıklık yanıtının oluşabileceğini bildirmişlerdir. Zegans ve ark.'a göre, HAART'ın CD4+ T-lenfosit tahribatını durdurarak mevcut bellek hücre klonlarının genişlemesine olanak tanınması ve bunun sonucunda toplam CD4+ T-lenfosit sayısının artması CMV retinitisi olan AIDS hastalarındaki bağışıklık yanıtının olası nedenlerinden biri olabilir<sup>3</sup>. Vitreus inflamasyonundan önceki HAART'nin süresi ve HAART'nin başlatılmasından sonra ulaşılan CD4+ T-lenfosit sayılarında değişkenlikler olması nedeniyle, bu inflamatuvar yanıtı kısmen düzelmiş bir bağışıklık sisteminin temsilcisi olarak değerlendirmişlerdir. Yazarlar, HAART sonrasında hastanın ulaştığı CD4+ T-lenfosit sayısının yanında, tüm takip sırasında hastaya ait en düşük CD4+ T-lenfosit sayısının da fırsatçı enfeksiyon riskinin belirlenmesinde önemli olduğunu vurgulamışlardır.

Olgumuzda, HAART başladıktan sonra CD4+ T-lenfosit sayısının düşük kalmasına rağmen gelişen ağır bir göz içi inflamasyonu gözlemledik. Olgumuza ait CD4+ T-lenfosit sayısı göz içi inflamasyonunun oluşumundan

hemen önce 9 hücre/mm<sup>3</sup>'den 20 hücre/mm<sup>3</sup>'e yükselmesinin rağmen, inflamasyon dönemi boyunca tekrar 9 hücre/mm<sup>3</sup> seviyesinde kaldı. HAART öncesinde ve sonrasında olguya ait CD4+ T-lenfosit antijen reseptör repertuarındaki değişiklikler veya sağlam bellek CD4+ T-lenfosit klonlarının özellikleri incelenemedi. Bu nedenle, gözlemlediğimiz göz içi inflamasyonunun CMV'ye karşı bağışıklık yanıtı oluşturabilme özelliği olan ve korunmuş kalan CMV-özgül CD4+ T-lenfosit klonlarından köken alan az sayıdaki CD4+ T-lenfositleri tarafından oluşturulup oluşturulmadığını öne sürmemiz zordur. Diğer taraftan olgumuzun bazı belirleyici özellikleri, göz içi inflamasyonunun iyi bilinen diğer nedenlerini dışlamamıza yardım etti. Bunlardan birincisi, ilk olarak bağışıklık sistemi sağlam kişilerde "frosted branch angiitis" olarak tanımlanan geçici perivasküler kılıflanmaların olgumuzda da gelişmesi, düzelmiş bir bağışıklık sisteminin varlığını düşündürdü<sup>5</sup>. İkinci olarak, olgumuzda rifabutın veya sidofovir gibi üveite neden olduğu bilinen ilaç kullanım öyküsü mevcut değildi. Üçüncü olarak, olgumuzda diğer göz içi inflamasyon veya enfeksiyonlarını düşündürecek damar, vitreus, retina veya koroid lezyonları mevcut değildi. Son olarak, bu tür olgularda üveite neden olabilen toksoplazma, sfilis veya tüberküloz gibi fırsatçı enfeksiyon etkenlerine yönelik laboratuvar testleri olgumuzda negatif bulundu. Bu veriler ışığında, HAART uygulanan olgumuzda CD4+ T-lenfosit sayısının düşük kalmasına rağmen, bağışıklık sistemindeki kısmi bir düzelme nedeniyle, IRU benzeri şiddetli bir göz içi inflamasyonu tablosu gelişmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

**KAYNAKLAR**

1. Nussenblatt RB, Lane HC: Human immunodeficiency virus disease: changing patterns of intraocular inflammation. *Am J Ophthalmol* 1998,125:374-382.
2. Nguyen QD, Kempen JH, Bolton SG, et al: Immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis after highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 2000,129:634-639.
3. Zegans ME, Walton RC, Holland GN, et al: Transient vitreous inflammatory reactions associated with combination antiretroviral therapy in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 1998, 125:292-300.
4. Connors M, Kovacs JA, Krevat S, et al. HIV infection induces changes in CD4+ T-cell phenotype and depletions within the CD4+ T-cell repertoire that are not immediately restored by antiviral or immune-based therapies. *Nat Med* 1997,3:533-540.
5. Spaide RF, Vitale AT, Toth IR, et al. Frosted branch angiitis associated with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 1992,113:522-528.