

HIV Pozitif Bir Olguda Bilateral Sitomegalovirus Retinitisi

Bilateral Cytomegalovirus Retinitis in a HIV Positive Patient

Oya DÖNMEZ¹, Melih PARLAK², Zeynep ÖZBEK³, Ali OSMAN SAATÇİ⁴

ÖZ

AIDS (Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu/EBES) dünya genelinde 40 milyondan fazla insanı etkileyen bir hastalıktır. HAART (Highly Active Antiretroviral Treatment) tedavisinin yaygın kullanılmasına rağmen AIDS hastalarının %50-75'inde oküler bulgular görülmektedir. CMV retinitisi en sık olarak rastlanan AIDS ilişkili fırsatçı oküler enfeksiyondur. CMV retinitisi hastaların %15'i asemptomatik olabileceğinden CD4+ hücre sayısı 50 hücre/µl'den az olan hastalarda 3'er ay ara ile fundoskopik bakı ile rutin tarama yapılmalıdır. Bu çalışmanın amacı CMV retinitisi ile komplike olmuş bir AIDS olgusunu sunmak ve CMV retinitisine yaklaşımı tartışmaktır.

Anahtar Kelimeler: AIDS, HIV, retinit, sitomegalovirus, üveit.

ABSTRACT

AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) is a worldwide disease affecting more than 40 million people. Despite the common use of HAART (Highly Active Antiretroviral Treatment), ocular involvement still occurs in %50-75 of AIDS patients. CMV retinitis is the most common opportunistic ocular infection in patients with AIDS. Since 15% of CMV retinitis patients may be asymptomatic, fundoscopic examination is recommended in patients with less than 50 cells/µl CD4+ lymphocytes for routine screening every 3 months. The aim of this study is to present a HIV positive patient complicated with CMV retinitis and discuss the clinical approach.

Key Words: AIDS, HIV, retinitis, cytomegalovirus, uveitis.

GİRİŞ

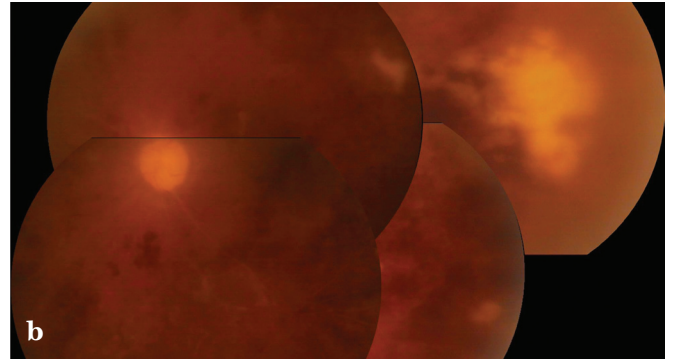
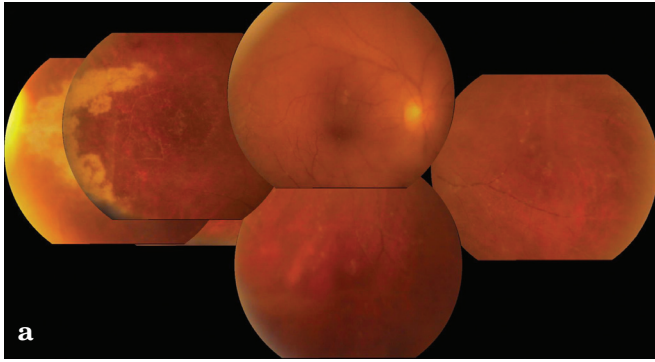
AIDS (Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu/EBES) dünya genelinde 40 milyondan fazla insanı etkileyen bir hastalıktır.¹ HAART (Highly Active Antiretroviral Treatment) tedavisinin yaygın kullanılmasına rağmen AIDS hastalarının %50-75'inde oküler bulgular görülmektedir.² Oküler bulgular vaskülopatiler, nadir habis tümörler, nörooftalmolojik bulgular ve fırsatçı enfeksiyonlar olmak üzere 4 kategoride toplanabilir. Mikrovaskülopati AIDS'in en sık görülen klinik bulgusudur.² Sitomegalovirus (CMV) retinitisi en sık olarak rastlanan AIDS ilişkili fırsatçı oküler enfeksiyondur.²⁻³ Bu klinik durumun devamında görülen progresif retinal nekroza eşlik eden regmatojen retina dekolmanı AIDS olgularında en sık rastlanılan görme kaybı sebebidir.²⁻³ HAART tedavisinin benimsenmesiyle, CMV retinitisi insidansında belirgin bir düşüş izlenmiş olup retinit ile retina dekolmanına bağlı görme keskinliğinde düşme ihtimali %30 azalmıştır. Buna rağmen AIDS hastalarında CMV retinitisi hala oküler morbiditenin en önemli nedenidir.⁴ CMV retinitisi ağrısız retinit ve fulminan retinit olarak iki klinik şekilde izlenebilir Ağrısız retinit formu sıklıkla retinanın periferinde başlar ve yavaş ilerleyiş gösterir. Hastalar sinek uçuşmaları fark edebilir veya asemptomatik olurlar. Fulminan retinit şeklinde ise retinal kanamalarla birlikte coğrafik opasifikasyon alanları mevcuttur ve kontrolsüz olgularda dev yırtıklarla birlikte retina dekolmanına neden olabilir. Üçüncü ve çok nadir görülen bir formu ise donmuş ağaç dalı anjitis adı verilen ilk olarak Ito ve ark.,⁵ tarafından tanımlanan bilateral retinal perivaskülit olarak seyreden bir klinik antitedir. Sitomegalovirus retinitisi özellikle CD4+ hücre sayısı 50 hücre/µl'den az olan hastalarda görülmektedir.⁶ CMV retinitisi hastaların %15'i asemptomatik olabileceğinden CD4+ hücre sayısı 50 hücre/µl'den az olan hastalarda 3'er ay ara ile fundoskopik bakı ile rutin tarama önerilmektedir.⁷ Bu çalışmanın amacı CMV retinitisi gelişen bir HIV+ olgusunu sunmak ve CMV retinitisine yaklaşımı tartışmaktır.

- 1- M.D. Asistant, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, İzmir/TURKEY
DONMEZ O., donmezoya@hotmail.com
- 2- M.D., Augenärztliche Gemeinschaftspraxis Dr. A. Longere, Prof. Dr. med. M. Reichel, Konstanz, GERMANY
PARLAK M., melih@parlak.de
- 3- M.D. Associate Professor, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, İzmir/TURKEY
ÖZBEK Z., zeynep_ozbek@hotmail.com
- 4- M.D. Professor, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, İzmir/TURKEY
SAATCI A.O., osman.saatci@deu.edu.tr

Geliş Tarihi - Received: 30.11.2012
Kabul Tarihi - Accepted: 12.12.2012
Ret-Vit 2013;21:303-306

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D. Professor,
Ali Osman SAATÇİ
Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,
İzmir/TURKEY

Phone: +90 532 743 70 71
E-Mail: osman.saatci@deu.edu.tr



Resim 1a,b: Sağ göz, renkli fundus görünümü, bileşik resim, tedavi öncesi maküla temporalinde daha belirgin olan CMV retinitine ait görünüm (a). Sol göz, renkli fundus görünümü, bileşik resim, tedavi öncesi fundusun vitritise ikincil görel bulanık görünümü ve yaygın retinit odakları (b).

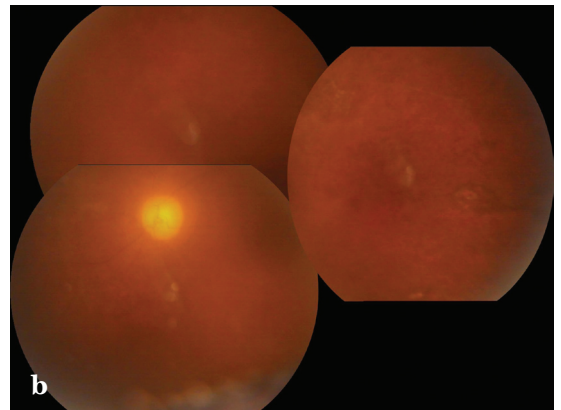
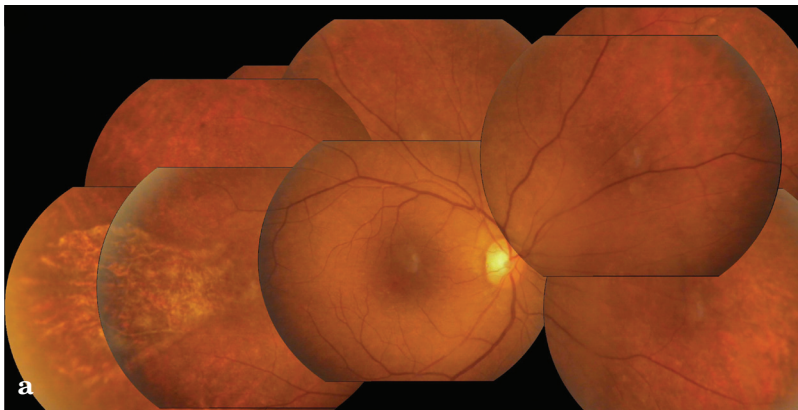
OLGU SUNUMU

Elli dokuz yaşındaki kadın hastada, 7 ayda yaklaşık 35 kg ağırlık kaybı nedeniyle yapılan araştırmada ELISA testi ile dış merkezde anti-HIV pozitifliği saptanmıştı. Altı aydır tenofovir disoproksil (245 mg/gün), emtrisitabin (200 mg/gün), lopinavir (400 mg/gün), litonovir (100 mg/gün) ve pnömosistis karini profilaksisi için trimetoprim sulfametoksazol (80/400 mg) kullanan hastada, sol gözde yaklaşık 1 aydır görme kaybı mevcuttu. Aynı merkezde ampirik olarak CMV retinitine yönelik saatbaşı topikal deksametazon, siklopentolat 1x1, valgansiklovir (2x2 tb, 450 mgr) uygulanmakla birlikte ileri tedavi için bölümümüze sevk edilmişti. Aynı merkezde yapılan serolojik tetkiklerinde anti-CMV IgM negatif (0.377 AU/mL), anti-CMV IgG pozitif (39.5 IU/mL), CD4+ hücre sayısının 195/µl saptandığı ve hastanın nötropenik olduğu bulunmuştu. Hastanın yapılan oftalmolojik muayenesinde görme keskinliği sağ gözde 5/10, sol gözde 1/10 seviyesinde olup ön segment bakışında her iki gözde de koyun yağı görünümünde keratik presipitatlar, sağ gözde eser, solda ön kamarada (++) hücre görüldü. Göz içi basıncı her iki gözde 12 mmHg ölçüldü. Hastanın fundus muayenesinde bilateral vitreusta bulanıklık mevcut olup solda daha fazla olmak üzere çok sayıda retinit odakları ve yaygın kanama odakları saptandı (Resim 1a,b).

Hasta hemen hospitalize edilip vitreustan CMV, HSV 1-2, VZV PCR için örnekler alınarak aynı seansta bilateral intravitreal 2 mg/0.1 cc gansiklovir enjeksiyonu yapıldı. Enfeksiyon hastalıkları bölümüne konsülte edilen hastanın tedavisine parenteral 2x250 mg/kg Gansiklovir eklendi ve peroral Isoniazid 300 mg/gün başlandı. Hastadan alınan PCR sonuçları HSV1-2, VZV için negatif olup CMV için pozitif olarak geldi.

İzleminde fundus bulguları değerlendirilerek hastaya ilk 4 hafta boyunca haftada 2 kez her iki göze, sonraki ardışık 3 hafta boyunca haftada 1 kez yine her iki göze ve sonraki 8 hafta boyunca haftada 1 kez sadece sol göze intravitreal 2 mg/0.1 cc gansiklovir enjeksiyonu uygulandı.

Toplam 11 kez sağ göze, 19 kez sol göze intravitreal gansiklovir enjeksiyonu yapıldı. Hastaya 20 gün boyunca 2*250 mg/kg intravenöz gansiklovir infüzyonu yapıldı ve taburcu edilirken idame tedavisi oral valgansiklovir 1*900 mg/gün olarak düzenlendi. Hastaya intravitreal enjeksiyon yapılmaksızın izlenen 8. haftada yapılan oftalmolojik muayenesinde görme keskinliği sağda 5/10 solda 5/10 olarak izlendi ve fundoskopik muayenesinde CMV odaklarının aktif olmadığı görüldü (Resim 2a,b). İzlemin altıncı ayında, sağ gözde görme keskinliği 5/10, solda ise 1/10 düzeyinde olup sol gözde belirgin nükleer skleroz saptandı.



Resim 2a,b: Sağ göz, renkli fundus görünümü, bileşik resim, tedavi sonrası yaygın RPE değişiklikleri ile birlikte retinit odaklarının tamamının gerilediği görülmektedir (a). sol göz, renkli fundus görünümü, bileşik resim, tedavi sonrası sağ göze göre daha belirgin yaygın RPE değişiklikleri ve retinitin sakinleştiği görülmektedir (b).

TARTIŞMA

AIDS hastalarının %50-75'inde hastalığın seyri boyunca göz tutulumu görülmektedir.⁸ Coğrafik bölgeye göre göz tutulum yelpazesi değişmekle birlikte AIDS hastalarında körlüğün en başta gelen nedeni CMV retinitidir (%10-20).²⁻⁴ Gelişmiş ülkelerde HIV+ hastaların %5-25'inde göz tutulumu körlüğe ilerlemektedir.⁹ Bu nedenle AIDS hastaların izleminde ve tedavisinde göz hekimlerinin önemi sürmektedir.

Oftalmik bulguların ciddiyeti HIV+ hastanın bağışıklık sisteminin yeterliliği ile ters orantılıdır. CD4+ lenfosit sayısı ile ölçülen bağışıklık sistem yeterliliği azaldıkça oftalmik sekeller artmaktadır. İki veya daha fazla nükleozid reverse transkriptaz inhibitörü ile en az bir proteaz inhibitörü veya nonnükleozid reverse transkriptazdan oluşan HAART tedavisi alan hastalarda oküler bulguların niteliği değişmiştir. Öncelikle hastaların yaşam süresi uzadığı için oküler komplikasyon prevalansı artmıştır. Bu olgularda CMV retiniti sıklığı azalmasına rağmen HAART tedavisi ile CD4+ hücrelerin artması sonucu IRU (immun recovery uveitis) sıklığı artmıştır.¹⁰

Banker ve ark.,¹¹ 1286 hastalık bir seride HAART tedavisi almayanlarda %24, alanlarda ise %39 oranında CMV retinitini en sık oküler enfeksiyon olarak saptamışlardır. Genellikle tek taraflı başlamakla birlikte klinik izlemde %52 oranında bilateral tutulum saptanmıştır. HAART tedavisi öncesi CD4+ 50 hücre/µl'den az olan hastalarda CMV retiniti oranı 0.2 olgu/kişi-yıl olarak saptanmıştır.¹²

HAART tedavisi HIV+ olgularda mortaliteyi azaltırken başta CMV retiniti olmak üzere birçok fırsatçı enfeksiyonun doğal seyrini değiştirmiştir. HAART tedavisinin başlaması ile birlikte CMV retinit insidansı 5.6 olgu/100 kişi-yıl olarak izlenmiştir.¹³ CMV tanısı HIV+ hastalarda HAART tedavi yetmezliğini gösterse de HAART tedavisi alan olgularda daha hafif oküler hastalıklar saptanması; hastalıkların seyri ve görme kaybı üzerinde etkisi olduğunu düşündürmektedir. HAART tedavisi gören hastalarda retina dekolmanı, progresyon ve ikinci göz tutulumu daha az görülmektedir.¹⁴ Buna rağmen, HAART tedavisi gören özellikle CD4+ hücre sayısı 50 hücre/µl'den az olan CMV retinitli olgularda artmış mortalite oranı saptanmıştır.¹⁵

CMV retiniti eğer tedavi edilmezse retinal yırtıklara ve dekolmanlara neden olup 4-6 ay içerisinde körlüğe neden olmaktadır.¹⁶ Bütün anti-CMV ilaçlar CMV'ü inaktive etmekte olup virostatik ilaçlardır. Bu ilaçlar viral yükü gözden yok edememektedir. Bu sebeple anti-CMV tedavisinde induksiyonun devamında yaşam boyu idame tedavisi gerekmektedir.¹⁷ CMV retinitinde tedavi aktif retinit odağının lokalizasyonu ve hastanın immün durumuna göre değişir.

Şu anda kullanımda olan anti-CMV ilaçları gansiklovir ve onun önilaçları olan valgansiklovir, foscarnet, sidofovir ve fomivirsen'dir. Gansiklovir implant ve oral valgansiklovir en yaygın olarak kullanılanlardır.¹ Bir ön ilaç olan oral valgansiklovirin yeni tanı konmuş CMV retinitinde intravenöz gansiklovir kadar etkin olduğu bulunmuştur.¹⁸ Valgansiklovirin biyoyararlanımı yüksek (%60) olduğundan hem induksiyon hem idame tedavisinde kullanılabilir.¹⁹ Valgansiklovir induksiyon tedavisinde 2-3 hafta boyunca 900 mg/gün, idame tedavisinde 450 mg/gün önerilebilir.²⁰

HAART ve valgansiklovir kullanımı ile AIDS ilişkili CMV retinit insidansını oldukça azaltmıştır. Ancak çoğu gelişmekte olan ülkelerde HAART ve valgansiklovir hala ulaşılmaz ya da fahiş fiyatlardadır. Üstelik anti CMV ilaçları virostatiktir, 3-4 hafta induksiyon tedavisi sonrası immun sistem yeniden yerine gelene kadar yaşamboyu idame tedavisi gerektirir. Bu ülkelerde tedavinin temelini günde iki kez intravenöz gansiklovir infüzyonu oluşturur. Bu tedavi pahalı, zaman gerektiren ve hastalarda kemik iliği baskılanması gibi yan etkiler oluşturabilen bir yöntemdir.

En uygun tedavi seçeneklerinden biri düşük maliyetli ve sadece haftada bir kez yapılan intravitreal gansiklovirdir. Sistemik tedaviyi tolere edemeyen ve istemeyen hastalarda intravenöz tedavi kadar etkili olduğu gösterilmiştir. İntravitreal gansiklovir tedavisi sistemik yan etkisi olmadan 1 haftaya kadar ID50 vitreus konsantrasyonunu sağlamaktadır. Çalışmalarda yüksek (2-4 mg/0.1 ml) ya da düşük (0.2-0.4 mg/0.1 ml) doz rejimleri kullanılmıştır.²¹

Morlet ve ark.,²² intravitreal enjeksiyonların vitreusta oluşturduğu dozun %44-65'ini sağlayabilen ve subterapötik düzeyde olan günde 2 kez gereken intravenöz terapinin tersine; 2 mg/0.1 ml intravitreal gansiklovir tedavisinin vitreusta ID50 düzeyinin üzerinde 7 gün boyunca terapötik düzeyde kaldığını göstermiştir. Teoh ve ark.,²¹ haftada iki kez 2 mg/0.04 ml intravenöz gansiklovir induksiyon tedavisini takiben haftalık 2 mg/0.04 ml intravenöz gansiklovir idame tedavisinin etkili bir tedavi yöntemi olduğunu göstermişlerdir. Sunduğumuz olgu yatarak tedavi gördüğü süreç içerisinde intravenöz gansiklovir 250 mg/kg/gün almış olup taburculuk sonrası 900 mg/gün oral valgansiklovir ile idame tedavisine geçilmiştir. Ülkemizde intravitreal gansiklovir implantı bulunmadığı için hastada intraviteal gansiklovir tedavisi yapılmış ve en azından takip süresinde regmatojen retina dekolmanı ile nöks izlenmemiştir.

Sonuç olarak CMV retinitini erken saptamak için AIDSli olgular yakından izlenmeli fırsatçı enfeksiyon varlığında CMV retiniti araştırılmalı ve tanı konduğunda etkin tedavi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Kates J, Carbaugh A, Rousseau D, et al. HIV/AIDS: The state of the epidemic after 3 decades. *JAMA* 2012;308:330.
2. Vrabec TR. Posterior segment manifestations of HIV/AIDS. *Surv Ophthalmol* 2004;49:131-57.
3. Jabs DA, Van Natta ML, Holbrook JT, et al. Longitudinal study of the ocular complications of AIDS: 2. Ocular examination results at enrollment. *Ophthalmology* 2007;114:787-93.
4. Holbrook JT, Jabs DA, Weinberg DV, et al. Visual loss in patients with cytomegalovirus retinitis and acquired immunodeficiency syndrome before widespread availability of highly active antiretroviral therapy. *Arch Ophthalmol* 2009;121:99-107.
5. Ito Y, Nakano M, Kyu N, et al. Frosted branch angiitis in a child. *Jpn J Clin Ophthalmol* 1976;30:797-803.
6. Kuppermann BD, Petty JG, Richman DD, et al. Correlation between CD4+ counts and prevalence of cytomegalovirus retinitis and human immunodeficiency virus-related noninfectious retinal vasculopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1993;115:575-82.
7. Baldassano VF, Dunn JP, Feinberg, J et al. Cytomegalovirus retinitis and low CD4+T-lymphocyte counts. *N Engl J Med* 1995;333:670.
8. Kestelyn PG, Cunningham ET, Jr. HIV/AIDS and blindness. *Bull World Health Organ* 2001;79:208-13.
9. Shah SU, Kerkar SP, Pazare AR, et al. Evaluation of ocular manifestations and blindness in HIV/AIDS patients on HAART in a tertiary care hospital in western India. *Br J Ophthalmol* 2009;93:88-90.
10. Ganekal S, Jhanji V, Dorairaj S, et al. Evaluation of ocular manifestations and blindness in HIV/AIDS patients in a tertiary care hospital in South India. *Ocul Immunol Inflamm* 2012;20:336-41.
11. Banker AS. Posterior segment manifestations of human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome. *Indian J Ophthalmol* 2008;56:377-83.
12. Pertel P, Hirschtick RE, Phair J, et al. Risk of developing cytomegalovirus retinitis in persons infected with the human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5:1069-74.
13. Jabs DA, Van Natta ML, Holbrook JT, et al. Longitudinal study of the ocular complications of AIDS. 1. Ocular diagnoses at enrollment. *Ophthalmology* 2007;114:780-6.
14. Jabs DA, van Natta ML, Thorne JE, et al. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: 1. Retinitis progression. *Ophthalmology* 2004;111:2224-31.
15. Jabs DA, Holbrook JT, van Natta ML, et al. Risk factors for mortality in patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology* 2005;112:771-9.
16. Bowen EF, Wilson P, Atkins M et al. Natural history of untreated cytomegalovirus retinitis. *Lancet* 1995;346:1671-3.
17. Alp MN, Baykam N, Kural G. Düşük CD4+ T-Lenfosit sayısına rağmen bağışıklığın iyileşmesine bağlı üveit (Immun Recovery Uveitis) gelişen Aids zemininde CMV retinititli bir olgu. *Ret-Vit* 2001;Özel Sayı:20-4.
18. Curran M, Noble S. Valganciclovir. *Drugs* 2001;61:1145-50.
19. Jung D, Dorr A. Single-dose pharmacokinetics of valganciclovir in HIV-and CMV-seropositive subjects. *J Clin Pharmacol* 1999;39:1800-4.
20. Stewart MW. Optimal management of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Clin Ophthalmol* 2010;26:285-99.
21. Teoh SC, Ou X, Lim TH. Intravitreal ganciclovir maintenance injection for cytomegalovirus retinitis: efficacy of a low-volume, intermediate-dose regimen. *Ophthalmology* 2012;119:588-95.
22. N Morlet, S Young, D Naidoo et al. High dose intravitreal ganciclovir injection provides a prolonged therapeutic intraocular concentration. *Br J Ophthalmol* 1996;80:214-6.