

DERLEME REVIEW

Toksokara ile İlişkili Üveit; Klinik, Tanı ve Tedavi

Uveitis associated with Toxocara; Clinic, Diagnosis and Treatment

Çiğdem ALTAN*/ORCID No: 0000-0002-0908-6619, Berna BAŞARIR*/ORCID No: 0000-0002-4948-948X,
Banu SOLMAZ*/ORCID No: 0000-0002-9884-9736.

*Doç. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Geliş Tarihi/Received: 29.05.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 26.11.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Çiğdem ALTAN, Hukukçular Sitesi C4/18 4.Levent/İstanbul Tel./Phone: +90 532 724 48 50

E-posta/E-mail: cigde_m_altan@yahoo.com

ÖZ

Oküler toksokariasis veya oküler larva migrans, köpek nematodu *Toxocara canis* ve kedi nematodu *T. cati* larvalarının sindirim yoluyla alınmasıyla oluşan parazitik bir enfeksiyondur. Genellikle on altı yaş altı bireylerin tek gözünü etkiler. En sık klinik şekilleri arka kutup granulomu, periferik granulom ve endoftalmi veya orta üveit benzeri tablodur. Tanı özellikle gelişmekte olan ülkelerde klinik bulgularla konya da serum ELISA antikor testi ve gerektiğinde göz içi sıvı analizi yapılabilir. Retinoblastom başta olmak üzere çocuklarda diğer konjenital veya inflamatuvar durumlarla ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Tedavide antihelmintik ajanlar yanında steroid kullanımı ve vitreoretinal cerrahi gerekebilir.

Anahtar Kelimeler: Oküler toksokariasis, okular larva migrans, *Toxocara canis*, *Toxocara cati*

ABSTRACT

Ocular toxocariasis or ocular larva migrans is a parasitic infection via the ingestion of dog nematode *Toxocara canis* and cat nematode *T. cati* larvae. It usually affects only one eye of the child under the age of sixteen. The most common clinical findings in ocular toxocariasis are peripheral granuloma, posterior pole chorioretinal eosinophilic granulomas, and endophthalmitis or pars planitis. It is diagnosed with clinical findings in developing countries, ELISA antibody test and, if necessary, intraocular fluid analysis can be made. Ocular toxocariasis must be distinguished from retinoblastoma and other congenital and inflammatory eye conditions of childhood. In treatment, besides anthelmintic agents, steroid use and vitreoretinal surgery may be needed.

Keywords: Ocular toxocariasis, ocular larva migrans, *Toxocara canis*, *Toxocara cati*

Giriş:

İnsan toksokariyazı, köpek nematodu *Toxocara canis* ve daha az sıklıkla da kedi nematodu *Toxocara cati* larvalarının sindirim yoluyla alınmasıyla oluşan parazitik bir enfeksiyondur.

Toxocara'nın erişkin formları kedi ve köpeklerin ince bağırsığında yaşar, 10-17 cm uzunluğa kadar büyüyebilir ve günde 200.000 yumurta üretebilir.^[1] Enfekte köpek ve kedilerin dışkılarıyla dış ortama atılan *Toxocara* yumurtaları içinde embriyon gelişerek enfektif hale gelir. İnsanlar, özellikle de çocuklar, embriyonlu *Toxocara* yumurtalarını sindirim yoluyla alarak enfekte olabilirler. İnce bağırsakta yumurtadan çıkan larvalar, ince bağırsak duvarına penetre olup kan dolaşımına geçerek vücudun diğer bölgelerine göç eder.^[2] Çeşitli dokularda (göz, beyin, karaciğer, akciğer, kalp, kas) fokal granulomatöz reaksiyon oluşturarak enkste olur. ^[3] Erken evrede larva eozinofillerle çevrilir; daha sonra dev hücre, epiteloid hücre, lenfosit ve eozinofillerden oluşan fokal granulomatöz reaksiyon gelişir; eski lezyonlar da epiteloid hücre ve fibröz doku ile karakterizedir.^[3] İnsanlarda larva, erişkin parazit evresine geçmez, ama yıllarca canlı kalabilir.^[4] Doku hasarı enfeksiyondan ziyade konağın inflamatuvar reaksiyonu nedeniyle. Larvanın ürettiği antijenler (excretory secretory (TES) antigen), Th2-tip CD4+ hücreler immün cevabı uyarır, IL-4, IL-5, IgE üretilir; eozinofil difransiyasyonu ve vasküler adezyon uyarılır. ^[5]

Epidemiyoloji: İnsanlarda enfeksiyonun en sık bulaşma şekli kontamine toprak veya su ile veya kirli ellerle temas etmiş ya da az pişmiş yiyeceklerin alınması veya jeofaji (toprak yeme) ya da enfekte kedi köpek yavrularıyla direkt temas yoluyla. ^[3-5] Toksokariyazis, tüm dünyada görülmekle birlikte Asya, Afrika ve Amerika kıtasının birçok ülkesinde endemiktir. ^[4,6] Sıcak ve nemli iklimlerde ve düşük sosyoekonomik toplumlarda daha sık rastlanır. ^[6] ELISA ile yapılan serolojik çalışmalarda dünyanın çeşitli yerlerinde yaşayan sağlıklı insanlarda *Toxocara* antikor seropozitifliğinin %2.8-92.8 oranında olduğu gösterilmiştir. ^[5]

Klinik: Toksokariyazın üç temel klinik formu vardır: Visseral larva migrans (VLM) (önemli organlara larval migrasyonun neden olduğu sistemik bir hastalık), oküler larva migrans (OLM) (göz ve optik sinirlerde sınırlı bir hastalık) ve gizli toksokariyazis. ^[2,5] Göç eden larvalar, doku ve organlara zarar verebilmesine ve özellikle beyin tutulumunda ciddi morbidite oluşturabilmesine rağmen hastalık genellikle iyi huylu, asemptomatik ve kendini sınırlayan bir seyir izlemektedir. ^[2] Bazı hastalar, çoğunlukla da çocuklar, ateş, halsizlik, öksürük, kilo kaybı, lenfadenopati, hepatosplenomegali, kaşıntı ve ciltte nodüller; daha ciddi olgularda miyokard ve sinir sistemi tutulumu ile prezente olabilir. ^[4,5] Gizli formunda karın ağrısı, baş ağrısı, öksürük ve hepatomegali ile seyreder; yüksek anti-*Toxocara* antikor titrelerine rağmen, kan eozinofillerinin seviyesi çok yüksek değildir.

Oküler toksokariasis, OLM ile aynı anlamda kullanılır.^[7,8] Oküler toksokariasis genellikle VLM'ye eşlik etmez. Olguların %90'ı tek taraflıdır. Ortalama tanı yaşı 7,5 (2-31) yıldır.^[9] Olguların %80'i 16 yaş altıdır.^[8,10,11] Oküler toksokariasis uveitlerin %1'ini oluşturur.^[10,12]

Hastalık, görmede azalma, fotofobi, uçuşma, siliyer enjeksiyon veya lökokori, şaşılık gibi belirtilerle kendini gösterir.

Oküler toksokariasisin üç ana klinik görünümü vardır: 1-Arka kutup granulumu, 2-periferik granulatöz inflamatuvar kitle, 3-kronik endoftalmi ve orta üveit.^[5,8,10,12-14] Larvalar genelde göze kısa silier arterler yoluyla gelirler ve makula alanına yerleşirler; santral retinal arter yoluyla göze giren larvalar ise periferik retinada yerleşirler.^[13] Olguların yarısının periferik granulum, dörtte birinin arka kutup granulumu, diğer dörtte birinin ise florid inflamasyon şeklinde görüldüğü bildirilmiştir.^[3,10] Çocuklarda daha çok kronik endoftalmi ve arka kutup granulumu; erişkinde ise periferik granulatöz inflamatuvar kitle şeklinde görülür.

Oküler toksokariasisin en sık bulgusu arka kutup veya periferde, larvanın enkiste hali olan sarı-beyaz granulomdur. Toksokara granülomu, kubbe şeklinde, yaklaşık bir optik disk çapında ve esas olarak retina ile sınırlı bir lezyondur. Hafif-orta vitritis eşlik edebilir. Çeşitli derecelerde pigmentasyon bırakarak iyileşir (Resim). Yaygın bir bulgusu da periferik granulomdan optik diske uzanan radial retinal katlantıdır, falsiform bir katlantı yaratarak retinayı inflamatuvar kitle üzerine çeker.^[3,5] Bazen traksiyon makulada heterotopi yaratarak ağır görme kaybına neden olur.^[3] Endoftalmi, hipopiyon ve arka inflamasyon veya kronik endoftalmi formu ile prezente olabilir. Diğer göziçi inflamasyonların aksine Toksokara endoftalmisi ağrı ve fotofobi yapmaz, bazen silier enjeksiyon olabilir; granulatöz keratik presipitat, ön kamarada flare ve hücre, posterior sineşi izlenebilir.^[3] Eksudatif retina dekolmanı, siklitik membran eşlik edebilir. Diğer nadir klinik şekilleri optik nörit, diffüz unilateral subakut nöroretinit (DUSN), göz içinde hareketli canlı larva şeklindedir.^[3,4,15]

Komplikasyonlar: Hastalığın komplikasyonları makular heterotopi, epiretinal membran, katarakt, sekonder glokom, siliyer dekolman, hipotoni, fitizis bulbi, neovasküler membranlar, kistoid makula ödemi ve traksiyonel retina dekolmanıdır.^[5,10,12]

Ayrırtıcı tanı: Hastalığın ayrırtıcı tanısında retinoblastom (genellikle iki yaştan önce tanı konur ve aile hikayesi olabilir), Coat's

hastalığı, persistan hiperplastik primer vitreus, ailesel eksudatif vitreoretinopati, prematüre retinopatisi, toksoplazmozis, histoplazmozis, pars planit, endojen endoftalmi akla getirilmelidir.^[3-5,8]

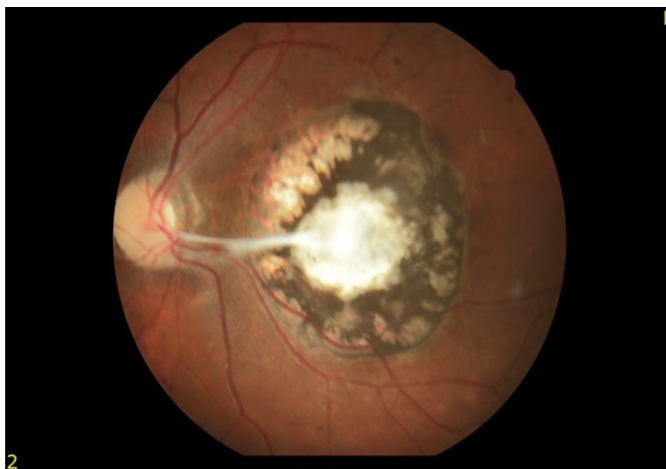
Tanı: Tanı, genellikle klinik belirti ve bulgular, hastanın epide-miyolojik temeli ve spesifik IgG ve IgM antikorlarının ELISA ile tespit edilerek doğrulanması ile konmaktadır.^[16] IgG için serum ELISA testinin spesifitesi ve sensitivitesi farklı çalışmalarda sırasıyla %90-91 ve %73-100 olarak bildirilmektedir.^[4] Ancak ELISA testi VLM için daha değerlidir.^[8] Seronegatiflik oküler toksokariasis tanısını ekarte ettirmez.^[6] Göz içi sıvılarının ELISA ile incelenmesi ayrırtıcı tanıda faydalıdır.^[8] Diğer laboratuvar araştırmaları Western-Blot ile spesifik anti-Toxocara IgG tespiti, spesifik IgG ölçümü ve göz içi sıvılardan PCR analizidir.^[5,16] Öte yandan kesin tanının konması, larvaların biyopsi veya otopside gösterilmesini gerektirdiğinden oldukça güçtür.^[2] Posterior fokal lezyonlar veya nedeni bilinmeyen vitriti olan hastalarda Toxocara Goldmann-Witmer katsayısı analizinin tanı değeri olabilir.^[17,18] Visseral larva migranslı hastalarda lökositöz ve hipereozinofili görülürken oküler toksokaryaziste eozinofili olmaz; ancak intraoküler sıvıda eozinofili olması toksokaryazis için iyi bir göstergedir.^[5,19]

Tanı için görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografi lökokori ayrırtıcı tanısında ilk başvurulacak yöntemlerdendir. Oküler toksokaryazis için en karakteristik bulgular, yüksek reflektif periferik kitle (Sıklıkla temporal periferde), periferik vitreusta yalancı kistik görünüm, kitleden arka kutba uzanan vitreus membranları veya retinal katlantılar ve traksiyonel retina dekolmanıdır. Ayrıca ultrasonografi, retinoblastom (kalsifikasyon) ile Toxocara granulomunun ayırtedilmesinde de faydalıdır.^[4,5,20] Opak kornealı veya hipoton gözlerde ultrasonik biyomikroskopi de periferik lezyonların değerlendirmesinde yararlı olabilir. Bu teknik ile saptanan vitreusta yalancı kistik görünüm, spesifik olmamasına rağmen oldukça duyarlı bir bulgudur.^[21,22]

Bilgisayarlı tomografi retinoblastomdaki kalsifikasyonu gösterir ancak non-kalsifiye retinoblastom ile toxocara granulomunu ayırtetmede yararlı değildir. Manyetik rezonans görüntülemesinde toxocara lezyonları T2 ağırlıklı taramalarda (retinoblastomun aksine), T1 ağırlıklı ve proton ağırlıklı taramalarda (retinoblastoma benzer şekilde) hiperintens gözüktür.^[23]

Optik koherens tomografide arka kutup granulumu, retina pigment epitelinin üzerinde, yüksek reflektif kitle olarak görünür.^[5] Floresein anjiyografide granulomda erken fazlarda belirgin damarlanma, geç fazlarda hiperfloresans varlığı tanıda yardımcı olabilir.^[24]

Tedavi: Tedavide inflamasyonun baskılanması, mikroorganizmanın elimine edilmesi ve vitreoretinal sekellerin onarılması amaçlanır. İnflamasyon olmayan veya minimal inflamasyonlu periferik veya arka kutup granulumu tedavi gerektirmez. Tedavide ideal doz ve süre bilinmemekle birlikte antihelmintik ilaçlar (tiabendazol (25-50 mg/kg/gün, 5-7 gün), albendazol (10 mg/kg/gün, 1-2 hafta), mebendazol (20-25 mg/kg/gün, 3 hafta), dietilkarbamazin, ivermektin, nitazoxanide) kullanılabilir. Bu ilaçlar daha çok visseral larva migransa etkili olduğundan ve larvanın ölümünü takiben inflamatuvar reaksiyonu arttırabildiğinden oküler toksokariyaziste etkinliği kesin değildir.^[4,25] İnflamasyonu sınırlamak, traksiyonel membranları ve retina dekolmanını önlemek amacıyla sistemik veya perioküler steroidler kullanılır.^[26] Albendazol steroid kombinasyonunun göz içi inflamasyon için etkili bir seçenek olduğu bildirilmiştir.^[27] Hareketli nematod larvaları varlığında la-



Resim: İyileşmiş arka kutup granulumu ve lezyon ile optik disk arasında vitreoretinal traksiyon

zer fotokoagülasyon, seçilmiş olgularda tedavi seçeneği olabilir. [3,4] Vitreoretinal traksiyonlar, siklitik membran, epiretinal membran ve retina dekolmanı gelişen olgular ve medikal tedaviye yanıt vermeyen ciddi inflamasyon varlığında vitreoretinal cerrahi önerilir. [24,28]

Prognoz: Hastanın yaşına, lezyonun yerine ve komplikasyonlara bağlıdır. Periferik granulumu olan, vitreoretinal traksiyonu veya inflamasyonu olmayan olgularda prognoz iyi olabilir; halbuki makula tutulumlu arka kutup granulumu veya retina dekolmanı gibi komplikasyonlar kalıcı görme kaybına neden olur.

Sonuç: Sonuç olarak oküler toksokariasis genellikle çocukların tek gözünü etkileyen bir paraziter hastalıktır. Toxocara yumurtalarının sindirim yoluyla alınmasıyla hastalık gelişir. En sık klinik şekilleri olan arka kutup veya periferde granulum veya endoftalmi benzeri tablo ile ortaya çıkabilir. Özellikle de kedi-köpek topluluklarının çok olduğu ve hijyenik şartların yetersiz olduğu yerlerde akla getirilmelidir. Tanı çoğunlukla klinik bulgularla konya da serum ELISA IgG antikor testi ve gerektiğinde göz içi sıvı analizi yapılabilir. Retinoblastom başta olmak üzere çocuklarda diğer konjenital veya inflamatuvar durumlarla ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Tedavide antihelmintik ajanlar kullanılır. Steroid kullanımı ve/veya vitreus cerrahisi tedaviye eklenebilir.

Kaynaklar:

- 1- Molik R. Ocular toxocariasis: a review of the literature. *Ann Ophthalmol*. 1983;15(3):216-9, 222-7, 230-1. Review
- 2- Selek MB, Baylan O. İnsan toksokariyazı. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2013; 70(2): 113-134
- 3- Shields JA. Ocular toxocariasis. A review. *Surv Ophthalmol*. 1984 Mar-Apr;28(5):361-81.
- 4- Martínez-Pulgarín DF, Muñoz-Urbano M, Gomez-Suta LD, Delgado OM, Rodriguez-Morales AJ. Ocular toxocariasis: new diagnostic and therapeutic perspectives. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2015;10(1):35-41. Review.
- 5- Biziolek B, Herbolt CP. Ocular Toxocariasis. In: Gupta A, Gupta V, Herbolt CP, Khairallah M (Ed). *Uveitis Text and Imaging*. First Edition, New Delhi, India, Jaypee, 2009: p:682-686.
- 6- Sahu ES, Pal B, Sharma T, Biswas J. Clinical Profile, Treatment, and Visual Outcome of Ocular Toxocara in a Tertiary Eye Care Centre. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016 Nov 30:1-7.
- 7- Chieffi PP, Santos SV, Queiroz ML, Lescano SA. Human toxocariasis: contribution by Brazilian researchers. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2009; 51:301-308. Review.
- 8- Schneier AJ, Durand ML. Ocular toxocariasis: advances in diagnosis and treatment. *Int Ophthalmol Clin*. 2011 Fall;51(4):135-44.
- 9- BenEzra D. Toxocara. In: BenEzra D (Ed). *Ocular Inflammation. Basic and Clinical Concepts*. First edition, London, England, Martin Dunitz Ltd, 1999; p: 413-426
- 10- Stewart JM; Cubillan LDP, Cunningham, Emmett TJR. Prevalence, clinical features and causes of vision loss among patients with ocular toxocariasis. *Retina*. 2005; 25(8):1005-1013
- 11- Taylor MR. The epidemiology of ocular toxocariasis. *J Helminthol* 2001; 75: 109-118
- 12- Pivetti-Pezzi P. Ocular toxocariasis. *Int J Med Sci* 2009; 6: 129-30.
- 13- Akbatur H. Oküler toksokariasis. Behçet hastalığı, endoftalmiler ve üveitler. Akbatur H ve Şengün A eds. *Atlas kitapçılık-Barişcan Ofset*. Ankara 2002; 245-249
- 14- Wilkinson CP, Welch RB. Intraocular toxocara. *Am J Ophthalmol*. 1971 Apr;71(4):921-30.
- 15- Zibaei M, Sadjadi SM. Trend of toxocariasis in Iran: a review on human and animal dimensions. *Iran J Vet Res*. 2017 Fall;18(4):233-24
- 16- Magnaval JF, Malard L, Morassin B, Fabre R. Immunodiagnosis of ocular toxocariasis using Western-blot for the detection of specific anti-Toxocara IgG and CAP for the measurement of specific anti-Toxocara IgE. *J Helminthol*. 2002 Dec;76(4):335-9.
- 17- Felberg NT, Shields JA, Federman JL. Antibody to Toxocara canis in the aqueous humor. *Arch Ophthalmol*. 1981 Sep;99(9):1563-4.
- 18- de Visser L, Rothova A, de Boer JH, et al. Diagnosis of ocular toxocariasis by establishing intraocular antibody production. *Am J Ophthalmol* 2008;145(2):369-74.
- 19- Bertelmann E, Velhagen KH, Pleyer U. Ocular toxocariasis. From biology to therapy. *Ophthalmologie*. 2007 Jan;104(1):35-9.
- 20- Wan WL, Cano MR, Pince KJ, Green RL. Echographic characteristics of ocular toxocariasis. *Ophthalmology*. 1991 Jan;98(1):28-32
- 21- Tran VT, Lumbroso L, LeHoang P, et al. Ultrasound biomicroscopy in peripheral retinovitreal toxocariasis. *Am J Ophthalmol* 1999;127: 607-9.
- 22- Liu J, Li S, Deng G, Yang W, Chen W, Lu H. Ultrasound biomicroscopic imaging in paediatric ocular toxocariasis. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(11):1514-1517
- 23- Mafee MF, Goldberg MF, Cohen SB, et al. Magnetic resonance imaging versus computed tomography of leukocoric eyes and use of in vitro proton magnetic resonance spectroscopy of retinoblastoma. *Ophthalmology* 1989 ;96(7):965-75; discussion 975-6.
- 24- Akın T, Erşanlı D, Yıldız TF, Bilge AH. Oküler toksokariasis olgusu. *T Oft Gaz* 2007; 37: 312-315
- 25- Jin Y, Shen C, Huh S, Sohn WM, Choi MH, Hong ST. Serodiagnosis of toxocariasis by ELISA using crude antigen of Toxocara canis larvae. *Korean J Parasitol* 2013; 51:433-439.
- 26- Dinning WJ, Gillespie SH, Cooling RJ, Maizels RM. Toxocariasis: a practical approach to management of ocular disease. *Eye (Lond)*. 1988;2 [Pt 5]:580-2
- 27- Sahu ES, Pal B, Sharma T, Biswas J. Clinical Profile, Treatment, and Visual Outcome of Ocular Toxocara in a Tertiary Eye Care Centre. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016 Nov 30:1-7.
- 28- Belmont JB, Irvine A, Benson W, O'Connor GR. Vitrectomy in ocular toxocariasis. *Arch Ophthalmol*. 1982 Dec;100(12):1912-5.



Doç. Dr. Çiğdem ALTAN

1992 yılında Şişli Terakki Lisesi'nden, 1998 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nden mezun olmuştur. Aynı yıl Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Göz Hastalıkları ihtisasına başlamış, 2002 yılında tamamlamıştır. Mecburi hizmetin ardından Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde uzman doktor olarak çalışmıştır; 2010 yılında açılan sınavı kazanarak aynı hastanede başasistan kadrosuna geçmiştir. 2013 yılında Göz Hastalıkları Doçenti ünvanını almıştır. Halen Sağlık Bilimleri Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında aynı hastanede eğitim görevlisi olarak çalışmaktadır. Evli ve biri kız, biri erkek iki çocuk annesidir.