

DERLEME REVIEW**HIV İlişkili Üveit****HIV Associated Uveitis**

Gökhan ÖZGÜR*/**ORCID No:** 0000-0002-8674-8997, Emrullah BEYAZYILDIZ**/**ORCID No:** 0000-0003-2481-3746.

*Dr. Öğrt. Üyesi, SBÜ Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Samsun

**Uzm. Dr, SBÜ Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Samsun

Geliş Tarihi/Received: 20.09.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 26.11.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Gökhan ÖZGÜR, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadıköy Mahallesi, Barış Blv. No:199, 55090 İlkadım/Samsun **Tel./Phone:** +90 505 238 74 98 **E-posta/E-mail:** g_ozgur@hotmail.com

ÖZ

İnsan immün yetmezlik virüs (HIV) enfeksiyonu sırasında intraoküler inflamasyon sıklıkla izlenmektedir. Bu hastalarda üveitin en sık nedeni fırsatçı patojenler olmasına rağmen HIV ilişkili üveit ve ilaç kullanımı nedenli üveit bu olgularda üveitin önemli nedenlerindendir. HIV pozitif bir hasta ön üveit izlendiğinde; yüksek etkinlikli antiretroviral tedavisi (HAART) almamış veya yetersiz tedavi almışsa, topikal steroidlere yanıt alınamıyorsa, fırsatçı bir patojen intraoküler sıvıda tespit edilemiyorsa HIV üveitinden şüphe edilmelidir. Ayrıca tedavi sürecinde olan AIDS olgularında ilaç nedenli üveit ve HAART sonrası immün düzelme üveiti de gözlenebileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Aids, Hiv, Üveit

ABSTRACT

Intraocular inflammation is commonly seen during human immunodeficiency virus (HIV) infection. Although most common cause of intraocular inflammation in HIV positive patients is the opportunistic infections, uveitis caused by direct effect of HIV, drug induced uveitis and immune reactive uveitis are the other important causes of the uveitis in these patients. If anterior uveitis in a HIV positive patients does not respond to topical steroids or there is no clue for an infectious agent and if these patients have not received enough highly active retroviral treatment, HIV related uveitis should be suspected. It should also be kept in mind that uveitis due to drug-induced uveitis and highly active anti-retroviral treatment (HAART) induced immune recovery uveitis may be observed during treatment of these cases.

Keywords: Aids, Hiv, Uveitis

Giriş

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV), vücutta CD4 (+) T lenfositlerin sayısını azaltarak immün yetmezliğe neden olan bir virüstür ve AIDS tablosuna neden olur. ^[1] HIV pozitif olgularının yaklaşık %70-80'inde oküler bulgular gözlenmektedir. ^[2] Bu olgularda sıklıkla fırsatçı enfeksiyonlar nedeniyle göz bulguları ortaya çıkar. Özellikle CD4 (+) T lenfositlerinin sayısı ile gözlenen fırsatçı enfeksiyonlar arasında sıkı bir ilişki mevcuttur. ^[3] Fırsatçı enfeksiyonlar ve bunların neden olduğu komplikasyonlar sıklıkla CD4 (+) T lenfosit sayısının 50x10⁶ hücre/L sayısının altına düştüğünde ortaya çıkar. ^[4] Ayrıca HIV pozitif olgularda direkt HIV virüsünün neden olduğu üveit, rifabutin veya sifodovir ilaç kullanımına sekonder üveit ve yüksek etkinlikli antiretroviral tedavi (HAART) sonrası immün yanıtın düzelmesi kaynaklı üveit de gözlenebilir. ^[5-10]

Tüm üveit hastalarında olduğu gibi intraoküler inflamasyonun olduğu HIV pozitif hastalarda da geniş bir anamnez alınmalı ve sistemik muayene yapılmalıdır. Hastanın ne kadar süredir HIV pozitif olduğu sorgulanmalı, en son yapılmış CD4 (+) T hücre ve plazma HIV RNA düzeyleri, kullandığı mevcut ilaçlar ve eşlik eden cinsel yolla bulaşan diğer hastalıklar hikayede sorgulanmalı-

dır. Detaylı hikaye sonrası tam bir oftalmolojik muayene tanı için önemli ipuçları verebilir. Bu muayeneyle üveitin tipi, yerleşimi ve ilişkili göz bulguları saptanmış olur. Bazı spesifik bulgular tanı koymaya yardımcı olabilir. Mesela azalmış kornea hissi, geçirilmiş dentritik keratit ve sektöryel iris atrofi herpetik üveitlerin habercisi olabilirken fokal retinokoroidit ve şiddetli vitrit oküler toksoplazmozis için önemli bulgulardır. ^[11,12]

Bu derlemede HIV ilişkili üveit, HAART sonrası immün yanıt artışı kaynaklı üveit ve rifabutin/sifodovir kaynaklı üveit tiplerini tartışacağız.

HIV Virüsü İlişkili Üveit

HIV pozitif olgularda, HIV'in direkt etkisiyle ensefalit ve vaskülit geliştiği gözlenmiştir. ^[13] HIV vasküler yapılarda direkt sitopatik etkiyle endotel hücre hasarına neden olur ve bu hastalarda artmış plazma viskozitesi ve immün kompleks birikimleriyle vaskülit gözlenebilir. HIV virüsü göz yaşı, kornea, konjonktiva, aköz humor, iris, sklera, vitreus ve retinada izole edilmiştir. ^[14] İntraoküler dokulardan izole edilen HIV virüsü, enfeksiyöz fırsatçı ajanların yokluğunda tek başına intraoküler inflamasyonu artırarak üveit nedeni olabilir. ^[15,16] Üveit kliniği ile gelen altı HIV pozitif olgunun değerlendirildiği bir çalışmada üç olguda aköz humörde, bir olgu-

Tablo1: HIV pozitif olgularda üveit nedenleri ve ayırıcı tanı

Ön üveit nedenleri	
HSV, VZV	- Tamamen unilateral - Eşlik eden bulgular: kornea duyu kaybı, artmış intraoküler basınç, sektöryel iris atrofisi - Keratit, dermatit ve ensefalit hikayesi
Sidofovir ilişkili üveit	- Posterior sineşinin eşlik ettiği granülamatöz üveit - Hipotoni eşlik edebilir. - Unilateral/Bilateral olabilir. - İnaktif CMV retinitlerinde daha sık izlenir. - Doz ilişkilidir. - CD 4 (+) T lenfosit sayısı $50 \times 10^6/l$ altında.
Rifabutin ilişkili üveit	- Hipotoni eşlik edebilir. - Unilateral/Bilateral olabilir. - Antifungal –azol ajanları ve bazı proteaz inhibitörleri ile kullanıldığında risk artar. - Doz ilişkilidir. - CD 4 (+) T lenfosit sayısı 50×10^6 altında.
İntermediyer ve diffüz üveit	
Nekrotizan herpetik retinit (CMV,V-ZV,HSV)	- CMV retinit, HIV pozitif olgularda en sık izlenen fırsatçı enfeksiyondur. Tipik olarak bir yada iki aktif retinit odağına eşlik eden hafif vitreus inflamasyonu gözlenir. - VZV/HSV retinit CMV'ye oranla çok daha düşük oranda gözlenir. İntraoküler basınç yükselebilir. - Geniş, birleşen multiple retinit odaklarının izlendiği hızlı progresif karakterde retinit gözlenir. - CD 4 (+) T lenfosit sayısı 50×10^6 altında.
Toksoplazma retinokoroiditi	- HIV pozitif olguların yaklaşık %10'unda izlenir. - Göz içi basıncı yükselebilir. - Sıklıkla unilateraldir. - Tipik olarak tek retinit odağına eşlik eden retinokoroidal skar ile karakterizedir. - Yoğun vitrit eşlik eder. - CD 4 (+) T lenfosit sayısı 250×10^6 altında.
İntraoküler lenfoma	- Unilateral/Bilateral - Steroid tedavisine tam yanıt vermeyen vitrit,retinit ve vaskülit ile karakterizedir. - Tanı için vitreus/retina biyopsisi gereklidir. - CD 4 (+) T lenfosit sayısı 50×10^6 altında.
Endojen endoftalmi	- Herhangi bir CD 4 (+) T lenfosit sayısında gözlenebilir. - İntravenöz ilaç alışkanlığı olgularında gözlenir. - Hızlı başlangıçlı vitrit/retinit ve subretinal abse gözlenir.
İmmün iyileşme ilişkili üveit	- HAART sırasında artan CD 4 (+) T lenfosit nedenlidir. - İnaktif CMV retinitinde gözlenir. - Vitreusta yoğun inflamasyon ile karakterizedir. Ön segment yayılımı gözlenebilir. - Kistoid maküler ödem, epiretinal membran, vitreomaküler traksiyon sendromu, retinal neovaskülarizasyon ve katarakt ile ilişkilidir.
HIV ilişkili üveit	- Aktif retinit odağının izlenmediği olgularda hafif veya orta düzeyde inflamasyon ile karakterizedir. - Antiretroviral tedaviye yanıt verir.
Posterior üveit	
Pnömosistis jiroveci koroiditi	- Bilateral ve multifokal koroidit izlenir. - Vitrit çok azdır. Koroidit odağında nadiren hemoroji izlenir.
Kriptokokal koroidit	- Bilateral ve multifokal koroidit izlenir. - Vitrit çok azdır. Koroidit lezyonu ilişkili hemoroji gelişebilir. - Menenjit nedenli intraoküler basınç artışı ve optik disk ödemi gözlenebilir.
AIDS olgularında;	
<u>En sık viral retinokoroidit nedenleri:</u> CMV (en sık nekrotizan retinit nedeni),VZV ve HSV'dir. <u>En sık bakteriyel retinokoroidit nedenleri:</u> Treponema pallidum ve Mycobacterium tuberculosis'dir. <u>En sık fungal retinokoroidit nedenleri:</u> Pseudallescheria boydi, Kriptokokus neoformans, Histoplasma kapsültom, Kandi- da, Sporothrix ve Aspergillus'dur. <u>En sık paraziter retinokoroidit nedenleri:</u> Toxoplasma gondi ve pnömosistis jiroveci'dir.^[25,29]	

da ise vitreusta HIV virüsü izole edilmiştir. [17] Bu olgularda klinik bulgular topikal ve sistemik oral steroid tedavisine yanıt vermeyip oral zidovudin tedavisi sonrası düzelmiştir. Bu çalışmada başka bir patojenin izole edilmemesi ve oral zidovudin tedavisi sonrası iyileşme olması direk HIV virüsü kaynaklı üveiti düşündürmüştür. Fakat yine de izole edilememiş başka bir patojen kaynaklı üveit olmadığı ekarte edilememiştir. [17] Çünkü fırsatçı enfeksiyon kaynaklı üveitin izlendiği HIV (+) olgularında da intraoküler HIV-1 RNA'nın pozitif olduğu gösterilmiştir. [18,19] Bu nedenle Rosberger ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada üveit nedeninin tamamen HIV'e bağlı olduğu açık değildir. Bu tarz olgularda intraoküler viral yük ile plazma viral yük oranlarına bakmak ayırtıcı tanıda faydalı olabilir. Enfeksiyöz üveit olgularında tipik olarak intraoküler viral yük plazmaya oranla daha düşüktür. Fakat HIV ilişkili üveitlerde intraoküler viral yük plazmaya oranla daha yüksektir. [18,19]

HIV ilişkili üveitleri, enfeksiyöz üveitlerden ayırmamıza yarayan bazı tipik bulgular bulunmaktadır. Öncelikle fırsatçı enfeksiyonların neden olduğu üveitler sıklıkla kendi kendine düzelmeye göstermezken aksine HIV ilişkili üveitler kendiliğinden düzelebilir. HIV ilişkili üveitlerde siliyer enjeksiyon ve ağrı olmaksızın görmede azalma karakteristik bulgudur. Ön segmentte keratik presipitatlar, Fuchs üveitine benzer şekilde küçük-orta boyutta ve kornea endoteline yaygın olarak dağılmıştır. Bu olgularda tipik olarak ön üveit kaynaklı vitrit izlenir. Fuchs üveitinden farklı olarak tutulum sıklıkla bilateraldir. Retinal lezyon ve skar yoktur. Fırsatçı enfeksiyonların bulgularını içermez ve bu hastalar topikal steroid tedavisine cevap vermez. HAART tedavisinden sonra intraoküler inflamasyon hızla düzelir, intraoküler ve plazma viral yükü düşer. [15,20]

HIV pozitif bir olguda ön üveit izlendiğinde; HAART almamış veya yetersiz tedavi almışsa, topikal steroidlere yanıt alınamıyor ve fırsatçı bir patojen intraoküler sıvıda tespit edilemiyorsa HIV üveitinden şüphe edilmelidir.

HAART Tedavisi Sonrası İmmün Düzelmeye Üveiti

İnaktif CMV retinitisi olan ve HAART alan HIV pozitif olgularda immün yanıt düzelmesi sonrası ortaya çıkan üveitler "immün recovery üveit" (IRU) olarak tanımlanmaktadır. AIDS olgularında IRU insidansı 0.1-0.8 kişi/yıl olarak gözlemlenmiştir. [21,22] Bu hastalığın tanımlanmasında; doğrulanmış HIV tanısının olması, HAART başlangıcı ile IRU bulguları ilişkisi, HAART sonrası HIV viral yükünün azalması, CD 4 (+) T hücrelerinin sayısında azalma, inflamatuvar süreç sonrası klinik bulgulara kötüleşme ve benzer klinik bulgularla giden etyolojilerin ekarte edilmesi tanıda kullanılan temel kriterlerdir.

Bu hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, immün sistemin düzelmesi sonrası CMV antijenine karşı aşırı uyarılmış immün sistem hücrelerinin neden olduğu inflamatuvar reaksiyon patogeneze suçlanmıştır. [23] Hastalarda ilk görülen semptomlar görme keskinliğinde azalma ve uçuşmalardır. İleri evrelerde ciddi görme kaybı gözlenebilmektedir. Bu hastalıkta vitrit, kistoid maküler ödem, epiretinal membran oluşumu, donmuş dal anjitis, papillit, optik disk ve retinal neovaskülarizasyonlar, proliferatif vitreoretinopati ve retina dekolmanı, ön segment inflamasyonu ve katarakt sıklıkla izlenen klinik bulgulardır. IRU hastalığında gözlenen ön segment inflamasyonunun tedavisinde topikal steroidler kullanılmaktadır. Kistoid maküler ödem varlığında perioküler/intravitreal steroidler etkili olmaktadır. Bu hastalarda

rekürrens sıklığını azaltmak ve tedavi etkinliğini artırmak için anti-CMV etkili antiviral ajanların uzun süreli kullanılması önerilmektedir. [24]

Rifabutin Ve Sidofovir Kaynaklı Üveit

Rifabutin, mycobacterium avium-complex (MAC) enfeksiyöz ajanlarına karşı etkili olan bir ilaçtır. [25] HIV pozitif olgularda bu mikroorganizmalara karşı profilaktik olarak verilmektedir. Yüksek doz rifabutin alan HIV pozitif olguların üçte birinde intraoküler inflamasyon gözlenmektedir. Rifabutinin hangi mekanizmayla üveit yaptığı bilinmemektedir. Hastalarda sıklıkla ön üveit izlenmekte ve hafif vitreus inflamasyonu da eşlik etmektedir. Bazı hastalarda yoğun hipopiyan bildirilmiştir. [26] İnflamasyon doza bağımlı olarak artış göstermektedir. Hafif düzeyde gözlenen üveit topikal steroidler ile tedavi edilebilirken, ağır üveit tablolarında ilacın ayrıca oküler hipotoniye de neden olmasından dolayı kalıcı görme kaybı gözlenebilir. Ayrıca rifabutin dozunu da azaltmak gerekmektedir. [27]

Sidofovir, CMV retinitisi tedavisinde kullanılan asiklik nükleotid analogu bir ilaçtır. Sidofovir kullanımı ile nongranülatöz üveit %26-44 oranında gözlenmektedir. Üveite eşlik eden hipotoni bu hastalarda önemli bir problem oluşturmaktadır. Bu hastalar topikal steroid ve sikloplejik ajanlar ile tedavi edilmektedir. İlaç kesmeye gerek olmamasına rağmen çoğu klinisyen geri dönüşümsüz hipotoni riski nedeniyle ilacı kesmektedir. [28]

Sonuç

HIV pozitif olgularda gözlenen üveitin sıklıkla posterior segment patolojileriyle ilişkili olduğu unutulmamalıdır. HIV pozitif bir hastada ön üveit izlendiğinde; HAART almamış veya yetersiz almışsa, topikal steroidlere yanıt alınamıyorsa, fırsatçı bir patojen intraoküler sıvıda tespit edilemiyorsa HIV üveitinden şüphe edilmelidir. Ayrıca tedavi sürecinde olan AIDS olgularında ilaç nedeniyle üveit ve HAART sonrası immün yanıt artışı kaynaklı üveit de gözlenebileceği akıld tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Cunningham ET Jr, Margolis TP. Ocular manifestations of HIV infection. N Engl J Med 1998;339 (4):236-44.
2. Chiotan C, Radu L, Serban R, Cornăcel C, Ciobață M, Anghelie A. Posterior segment ocular manifestations of HIV/AIDS patients. J Med Life. 2014; 15;7(3):399-402.
3. Kunavisarut P, Sirirungsri W, Pathanapitoon K, Rothova A. Clinical manifestations of human immunodeficiency virus-induced uveitis. Ophthalmology. 2012;119(7):1455-1459.
4. Phair JP. Markers and determinants of progression of HIV-1 infection. J Lab Clin Med 1998;131 (5):406-9.
5. Davis JL, Taskintuna I, Freeman WR, Weinberg DV, Feuer WJ, Leonard RE. Iritis and hypotony after treatment with intravenous cidofovir for cytomegalovirus retinitis. Arch Ophthalmol 1997;115 (6):733-7.
6. Akler ME, Johnson DW, Burman WJ, Johnson SC. Anterior uveitis and hypotony after intravenous cidofovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis. Ophthalmology 1998;105 (4):651-7.
7. Ambati J, Wynne KB, Angerame MC, Robinson MR. Anterior uveitis associated with intravenous cidofovir use in patients with cytomegalovirus retinitis. Br J Ophthalmol 1999;83 (10):1153-8.
8. Zegans ME, Walton RC, Holland GN, O'Donnell JJ, Jacobson MA, Margolis TP. Transient vitreous inflammatory reactions associated with combination antiretroviral therapy in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. Am J Ophthalmol 1998;125 (3):292-300.
9. Karavellas MP, Lowder CY, Macdonald C, Avila CP Jr, Freeman WR. Immune recovery vitritis associated with inactive cytomegalovirus retinitis: a new syndrome. Arch Ophthalmol 1998;116 (2):169-75.
10. Karavellas MP, Plummer DJ, Macdonald JC, Torriani FJ, Shufelt CL, Azen SP. Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis

patients following institution of successful highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1999;179(3):697-700.

11. Cunningham ET Jr, Margolis TP. Ocular manifestations of HIV infection. *N Engl J Med* 1998;339 (3):236-44.

12. Holland GN, Engstrom RE Jr, Glasgow BJ, Berger BB, Daniels SA, Sidi-karo Y et al. Ocular toxoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1988;106 (6):653-67.

13. Persidsky Y, Poluektova L. Immune privilege and HIV-1 persistence in the CNS. *Immunol Rev* 2006;213 (1):180-94.

14. Jeng BH, Holland GN, Lowder CY, Deegan WF, Raizman MB, Meisler DM. Anterior segment and external ocular disorders associated with human immunodeficiency virus disease. *Surv Ophthalmol*. 2007;52(4):329-68.

15. Farrell PL, Heinemann MH, Roberts CW, Polsky B, Gold JW, Mamelok A. Response of human immunodeficiency virus-associated uveitis to zidovudine. *Am J Ophthalmol* 1988;106 (7):7-10.

16. Levinson RD, Vann R, Davis JL, Friedberg DN, Tufail A, Terry BT et al. Chronic multifocal retinal infiltrates in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am J Ophthalmol* 1998;125(3):312-2.

17. Rosberger DE, Heinemann MH, Friedberg DN, Holland GN. Uveitis associated with human immunodeficiency virus infection. *Am J Ophthalmol*. 1998;125(3):301-5.

18. Pathanapitoon K, Riemens A, Kongyai N, Sirirungsri W, Leechanachai P, Ausayakhun S et al. Intraocular and plasma HIV-1 RNA loads and HIV uveitis. *Aids*. 2011;25 (1):81-86.

19. Rothova A, Schneider M, De Groot-Mijnes JD. Human immunodeficiency virus-induced uveitis: intraocular and plasma human immunodeficiency virus-1 RNA loads. *Ophthalmology*. 2008;115 (11):2062-2064.

20. Smit DP, Meyer D. HIV-induced uveitis: would you recognize it if it looked straight at you? *AIDS*. 2017; 31(12):1777-1779.

21. Nguyen QD, Kempen JH, Bolton SG, Dunn JP, Jabs DA. Immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis after highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 2000;129 (5):634-9.

22. Karavellas MP, Plummer DJ, Macdonald JC, Torriani FJ, Shufelt CL, Azen SP. Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1999;179(3):697-700.

23. Nguyen QD, Kepmen JH, Bolton SG, Dunn JP, Jabs DA. Immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis after highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 2000;129(5):634-9.

24. Urban B, Bakunowicz-tazarczyk A, Michalczyk M. Immune recovery uveitis: pathogenesis, clinical symptoms, and treatment. *Mediators Inflamm*. 2014;2014(1): 971417.

25. Jeng BH, Holland GN, Lowder CY, Deegan WF, Raizman MB, Meisler DM. Anterior segment and external ocular disorders associated with human immunodeficiency virus disease. *Surv Ophthalmol*. 2007;52(4):329-68.

26. Havlir D, Torriani F, Dube M. Uveitis associated with rifabutin prophylaxis. *Ann Intern Med* 1994;121(7):510-2.

27. Fuller JD, Stanfield LE, Craven DE. Rifabutin prophylaxis and uveitis. *N Engl J Med* 1994;330 (3):1315-6.

28. Davis JL, Taskintuna I, Freeman WR, Weinberg DV, Feuer WJ, Leonard RE. Iritis and hypotony after treatment with intravenous cidofovir for cytomegalovirus retinitis. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(6):733-7.

29. Cunningham ET. Uveitis in HIV positive patients. *Br J Ophthalmol* 2000; 84 (3):233-237.



Dr. Öğrt. Üyesi Gökhan ÖZGÜR

1979 yılında Ardahan'da doğdu. Samsun 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2002 yılında mezun oldu. Yedi yıla yakın pratisyen hekim olarak görev yaptıktan sonra 2009 yılında Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimine başladı. Mart 2014'te devlet hizmet yükümlülüğü kapsamında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne atandı. Kasım 2018'de Sağlık Bilimleri Üniversitesi bünyesinde Doktor Öğretim Üyesi kadrosuna geçmiş olup halen aynı hastanede görevine devam etmektedir. Evli ve iki çocuk sahibidir.