

DERLEME REVIEW**Maskeleyici Sendromlar ve Üveit; Klinik, Tanı ve Tedavi****Masquerade Syndromes and Uveitis; Clinics, Diagnosis and Treatment**

*Aslıhan UZUN / ORCID No: 0000-0002-5787-3879

*Dr., Sağlık Bakanlığı Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği

Geliş Tarihi/Received: 19.07.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.12.2019

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Aslıhan UZUN, Bucak Mahallesi Nefsi Bucak Caddesi Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Kat Göz Polikliniği Altınordu/ORDU, **Tel./Phone:** +90 537 023 2117, **E-posta/E-mail:** draslihanuzun@gmail.com

ÖZ

“Maskeleyici sendrom” terimi ön kamarada, vitreusta veya ikisinde birlikte hücre bulunan ancak immun-aracılı üveitlerle ilişkisi bulunmayan tüm durumları tanımlamak için kullanılır. Her ne kadar maskeleyici sendromlar intraoküler yabancı cisim, retinitis pigmentosa, oküler iskemik sendrom, vb benign durumlarda oluşabilse de, malign maskeleyici sendromlar bu grup bozukluklar içerisinde en önemli olanlardır. Lenfoma ve lösemi gibi hematolojik malignansiler, sistemik tümörlerin oküler metastazları, paraneoplastik retinopatiler ve retinoblastom oküler inflamatuvar hastalıkları taklit eden neoplastik maskeleyici sendromlardır. Bu hastalıkların tanı ve tedavisindeki gecikme ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilir. 50 yaş üstünde kronik üveiti olan tüm hastaların dikkatli bir şekilde klinik değerlendirmesi ve detaylı yardımcı araştırmalar sistemik yayılım, altta yatan hastalığın kötüleşmesi ve mortaliteyi engellemek için çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Maskeleyici sendrom, lenfoma, lösemi, paraneoplastik retinopati, kanser ilişkili retinopati, melanom ilişkili retinopati.

ABSTRACT

The term of “masquerade syndrome” is used to describe all conditions where the presence of cells either in anterior chamber, vitreous or both but unrelated to any immune-mediated uveitis entities. Although masquerade syndromes can be caused by benign conditions such as intraocular foreign body, retinitis pigmentosa, ocular ischemic syndrome, etc., malignant masquerade syndromes are the important ones in this group of disorders. Hematologic malignancies such as lymphoma and leukemia, ocular metastasis of systemic tumors, paraneoplastic retinopathies and retinoblastoma are neoplastic masquerade syndromes mimicking ocular inflammatory diseases. A delay in the diagnosis and treatment of these diseases can result in serious morbidity and mortality. Careful clinical examination and detailed ancillary investigation of all patients older than 50 years of age with chronic uveitis are crucial to prevent systemic dissemination, worsening of the causal disease and mortality.

Keywords: Masquerade syndrome, lymphoma, leukemia, paraneoplastic retinopathy, cancer associated retinopathy, melanoma associated retinopathy

GİRİŞ

Oftalmolojide “maskeleyici sendrom” terimi ilk kez 1967 yılında Theodore tarafından kronik konjonktiviti taklit eden bir konjonktival karsinom olgusunu tanımlamak için kullanılmıştır.^[1] Günümüzde ise gerçek anlamda bir üveit olmaksızın intraoküler inflamasyonu taklit eden ve üveit kliniği veren tüm durumları karşılamak için kullanılmaktadır. Hematolojik malignansiler, retinoblastom, kanser ilişkili retinopati, melanom ilişkili retinopati, intraoküler travma ve/veya yabancı cisim, kronik retina dekolmanı, oküler iskemik sendrom, retinitis pigmentosa, pigment dispersiyon sendromu, amiloidoz, aşı sonrası reaksiyonlar ve çeşitli ilaçların iyatrojenik etkileri üveitleri taklit eden maskeleyici sendrom sebeplerindendir.^[2,3] Maskeleyici sendromların etiyolojisinde benign durumlar olabilese de bu ifade kullanıldığında ilk olarak neoplastik maskeleyici sendromlara sebep olan onkolojik hastalıklar akla gelmektedir. Tüm üveit maskeleyici sendromlar

Tablo 1’de verilmiştir.

Üveit tanısı ile polikliniklerde takip edilmekte olan hastaların %5’inde maskeleyici sendrom bulunduğu, bunların da yarısında neoplastik maskeleyici sendrom saptandığı bilinmektedir. İlk oftalmolojik değerlendirme ile neoplastik maskeleyici sendrom tanısı konması arasında geçen zamanın 8 ila 11 ay olduğunun gösterilmiş olması bu hastaların tanı ve tedavisinde geç kalındığını ortaya koymaktadır.^[4,5] Neoplastik bir maskeleyici sendrom tanısının geç konup tedavisinin geç uygulanması hastalığın sistemik yayılımı ve altta yatan hastalığın ilerlemesi nedeniyle kötü prognozla sonuçlanabilir. Her ne kadar tüm üveit olguları içerisinde neoplastik maskeleyici sendromlar oran olarak daha az görülüyor olsa da hayatı tehdit edici potansiyelleri nedeniyle hızlı bir şekilde tanı konup tedavi edilmeleri morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından büyük önem taşımaktadır. Özellikle 50 yaş üzerinde, başlangıç görme keskinliği düşük olan ve arka segment tutulumu ön planda olan hastalarda neoplastik maskeleyici sendromlar akla

gelmelidir.^[2] Bu derlemede üveitleri taklit eden başta neoplastik olanlar olmak üzere tüm maskeleyici sendromlar, bunların klinikleri, tanıları ve tedavilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Tablo 1: Üveit Maskeleyici Sendromlar

Neoplastik maskeleyici sendromlar	Non-neoplastik maskeleyici sendromlar
- İntraoküler lenfomalar - Primer intraoküler lenfoma (primer vitreoretinal lenfoma) - Primer santral sinir sistemi lenfoması - Sekonder intraoküler lenfoma - Lösemiler - Akut myeloid lösemi - Akut lenfositik lösemi - Kronik myeloid lösemi - Kronik lenfositik lösemi - Metastatik tümörler - Meme - Akciğer - Renal - Gastrointestinal - Genitoüriner - Paraneoplastik retinopatiler - Karsinoma bağlı retinopati (CAR) - Melanoma bağlı retinopati (MAR) - Bilateral diffüz üveal melanositik proliferasyon (BDUMP) - Retinoblastom	- İntraoküler yabancı cisimler - Periferik retinal dejenerasyonlar - Retina dekolmanı - Pigment dispersiyon sendromu - Postoperatif enfeksiyonlar - Sarkoidoz - Amiloidoz - Oküler iskemik sendrom - Retinitis pigmentosa - Aşılar - İlaç toksisitesi - Antikolinesterazlar, hidralazin, nitrojen mustard, rifabutin, prokainamid, didanozin, topikal prostaglandin analogları

NEOPLASTİK MASKELEYİCİ SENDROMLAR

1. İntraoküler Lenfoma

İntraoküler lenfomalar üveit maskeleyici sendromlar içerisinde en sık görülen grubu oluşturur. Hodgkin lenfoma (HL) veya non-Hodgkin lenfoma (NHL) kaynaklı olabilir. HL'ya bağlı intraoküler lenfomalar daha nadir görülür ve hastalığın doğal seyrinde daha geç ortaya çıkar.^[6] İntraoküler lenfomaların büyük bir kısmı ise NHL kaynaklıdır; bunların da çoğunluğu B hücrelerinden köken alırken, çok daha az bir kısmı T hücrelerinden köken alır.^[7] Ortalama yaşam süresinin uzaması, immunsuprese ve immün yetmezliği olan hasta sayısının artması ve tanı araçlarının gelişmesi ile intraoküler lenfoma insidansı günümüzde artmaktadır. İntraoküler lenfomalar nadiren gençlerde de görülebilmeye rağmen genellikle yaşamın 5. ve 7. dekadları arasında ortaya çıkar.^[8] Yapılan çalışmalarda net bir cinsiyet dominansı ortaya konulamamıştır; kadınlarda daha fazla görüldüğünü gösteren yayınlar olmakla birlikte, aksini belirten çalışmalar da mevcuttur. İntraoküler lenfomalar malign lenfositik hücrelerin anormal proliferasyonu ile üç şekilde oluşabilir.

- Primer intraoküler lenfoma (primer vitreoretinal lenfoma): Göz içi yapıların kendisinden (vitreal ve/veya retina) köken alır. Nonspesifik üveitleri taklit edebilmeleri, başlangıçta sistemik semptom vermemeleri, tanı ve tedavide gecikmeye sebep olabilmeleri ve bu nedenle fatal seyredebilmeleri nedeniyle primer vitreoretinal lenfomalar intraoküler lenfomalar içerisinde en çok korkulan grubu oluşturmaktadır. Primer vitreoretinal lenfoma tanısı alan hastaların %56-90'ında takipte santral sinir sistemi (SSS) lenfoması geliştiği bildirilmiştir.^[7]
- Primer santral sinir sistemi lenfoması: Santral sinir sisteminin köken alır, intraoküler yapıların sekonder olarak etkilenmesi ile nonspesifik üveitleri taklit eder. Primer SSS lenfoması tanısı olan hastaların %15-25'inde takipte intraoküler lenfoma gelişir.^[7]

- Sekonder intraoküler lenfoma: Sistemik lenfomaların sekonder yayılımı veya göze metastazı ile oluşur. Üveit bulguları ortaya çıktığında hastanın zaten sistemik olarak hasta olması, ateş, kilo kaybı, lenfadenopati gibi bulguların eşlik ediyor olması ile tanı nispeten daha kolay konur. Ancak bununla birlikte sistemik lenfomaların ilk bulgusunu oküler metastaz olarak verebileceği de unutulmamalıdır.

Klinik Bulgular

Sistemik NHL metastazı daha çok koroidi tutarken primer vitreoretinal lenfoma özellikle vitreusu, retinayı, retina pigment epitelini ve optik siniri tutarak üveit maskeleyici sendromlarına sebep olabilir. Tanı anında hastaların yarısından fazlasında bilateral tutulum olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur.^[2,8]

Klinik bulgular nonspesifiktir. Hastaların en sık şikayeti vitrite bağlı uçuşanlardır. Gözde ağrı ve görme azalması tabloya eşlik edebilir. Bunun yanı sıra hastalar asemptomatik olup rutin oftalmolojik muayenede insidental olarak da tanı alabilir.

Ön segment reaksiyonu yok veya hafiftir. Fuchs üveitini taklit eden stellat keratik presipitatlar, nadiren de korneada daha geniş malign hücre birikimleri saptanabilir.^[2] Tipik olarak arka sineşi bulunmaz. Nadir de olsa hifema veya hipopyon tabloya eşlik edebilir. Lens arka yüzünde arka kapsül opasifikasyonunu taklit eden hücre birikimleri görülebilir.



Resim 1: İntraoküler lenfoma hastasında sarı-beyaz retinal ve subretinal infiltratlar

En önemli ve değişmez bulgu orta veya ağır vitrittir. Vitreustaki hücreler genellikle periferik yerleşimlidir ve küme şeklinde düzenlenmiş olabilir. Olguların neredeyse yarısında sarı-beyaz retinal ve subretinal infiltratlar vitrite eşlik eder (Resim 1). Bu hastalarda pigment epitel değişiklikleri, retinal ve subretinal infiltratlar beyaz nokta sendromları ile karışmalarına sebep olabilir. Pigment epitelinin altında küçük, sınırları belirgin, yuvarlak veya oval, sarı-beyaz, kubbe şeklinde kitle görünümü saptanabilir. Retinada ve vitreusta hemorajiler, eksudalar, damarlarda kılflanma, vaskülit, retinal ven oklüzyonu, retinit, seröz retina dekolmanı ve sekonder glokom kliniğe eşlik edebilecek diğer bulgulardır. Direkt neoplastik infiltrasyon, intrakranial basınç artışı veya üveite bağlı hipotoni nedeniyle optik disk ödemi görülebilir. Makula ödemi intermediyer ve arka üveitlerin aksine bu hastalarda nadiren görülür. Literatürde intraoküler lenfomalarda maküler ödem değişen oranlarda bildirilmiş olmakla birlikte, bu olguların çoğunun radyasyon tedavisi almış veya cerrahi öyküsü olan hastalar olduğu belirtilmiştir.^[2]

Polikliniğe başvuran bir hastada glokom, üveit ve davranış değişiklikleri, baş ağrısı, hemiparezi, ataksi, epileptik nöbetler, kranial sinir felçleri, duyuşal defektler gibi nörolojik bulgular izleniyorsa (GUN sendromu) mutlaka primer SSS lenfoması araştırılmalıdır.^[3]

Bununla birlikte intraoküler lenfoma hastalarının birçoğu beyaz gözle giden, makula ödeminin eşlik etmediği, intermediyer veya arka üveit tanısı alıp tedavi uygulanan olgulardır. Yapılan bir çalışmada ise intraoküler lenfoma hastalarının %30'unda oftalmolojik muayene normal olmakla birlikte fundus floresin anjiyografide (FFA) hipofloresan alanlar, subretinal infiltratlar ve diskte sızıntı gibi anormal bulgular saptandığı bildirilmiştir.^[9]

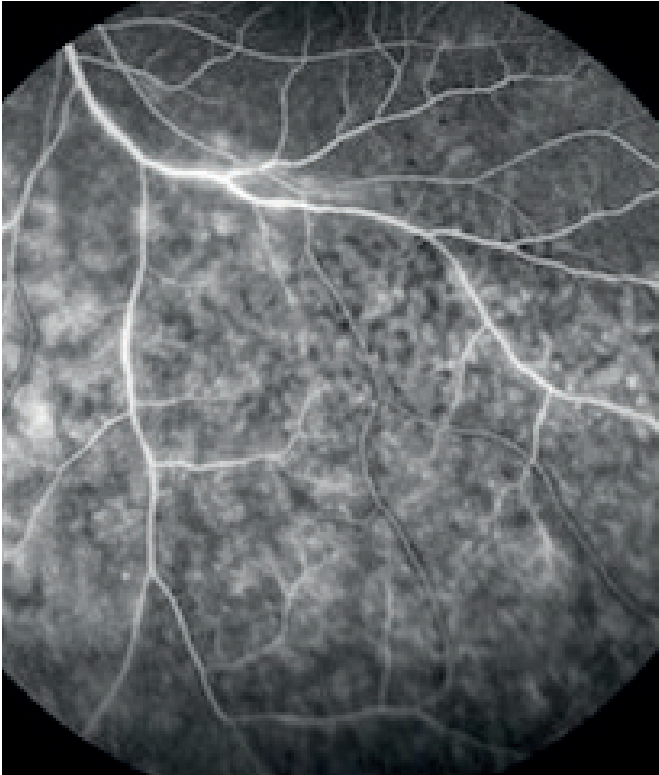
Oftalmolojik Görüntüleme

Optik koherens tomografi (OCT), fundus otofloresans (FAF), FFA, indosyanin yeşili anjiyografi (ICGA) ve oküler ultrasonografi (USG) daha ileri, invaziv araştırmalara gerek olup olmadığını belirlemede yardımcıdır.

OCT'de retina pigment epitel seviyesinde nodüler hiperreflektif noktalar ve eğer tabloya eşlik ediyorsa makula ödemi görümlenebilir.

FAF'da subretinal infiltratlara bağlı hiperotofloresan, retina pigment epitel atrofisine bağlı hipootofloresan alanlar görümlenebilir.

FFA'de leopar deseni görünümüne sebep olan küçük, erken ve geç hipofloresan noktalar, noktasal hiperfloresan pencere defektleri, lenfoma lezyonu tarafından koroid floresansının maskelenmesi, optik diskte sızıntı, eşlik ediyorsa makula ödemi saptanabilir (Resim 2).



Resim 2: İntraoküler lenfoma hastasında fundus floresin anjiyografide görülen hipofloresan noktalar ve hiperfloresan pencere defektleri ile karakterize leopar deseni görünümü.

ICGA'de ise erken fazlarda daha net görünen, geç fazlarda daha zor seçilebilen hipofloresan lezyonlar görümlür. Bu lezyonlar FFA'de, ICGA'ye kıyasla daha iyi görümlenebilir.^[10]

USG'de vitreusta opasiteler, koroid tabakasında kalınlaşma, optik sinirde genişleme ve retina dekolmanı görümlenebilir.

Tanı

Intraoküler lenfomalarda vitreus ve retina biyopsi materyali üzerinde sitolojik ve moleküler araştırma tanıda en kesin yöntemdir. Tedaviye başlamadan önce histopatolojik tanı mutlaka konmalıdır. Bu amaca yönelik, malign lenfositik hücrelerin gösterilmesinde çeşitli yöntemler kullanılabilir.

- Beyin-omurilik sıvısı (BOS) incelemesi: Lomber ponksiyonla 5-10 ml BOS alınmalıdır. Ancak BOS'ndan elde edilen hücre sayısı genellikle yetersizdir.^[3]
- Aköz aspirasyonu (Aköz tap): Maskeleyici sendromlardan şüphelenilen ön üveit olgularında uygulanabilir.
- Vitreus biyopsisi: Vitreus tap, ince iğne aspirasyonu veya standart vitrektomi ile yapılabilir. Vitreus tap ve ince iğne aspirasyonu inceleme için az miktarda hücre elde edilmesini sağlar. Standart bir vitrektomi ise tanı konmasına yetecek kadar hücre elde edilmesini sağladığı gibi, görme aksını açtığından ilaveten hem görmeyi artırır hem de uçuşanlar şikayetini azaltır.^[8] Lenfoma hücreleri çevresel stres faktörlerine aşırı duyarlıdır; bu nedenle vitrektomi sırasında örnek, vitreus irrigasyonundan önce alınmalı ve hemen bir saat içerisinde uygun kuru tüplerle sitolojik analize gönderilmelidir. Vitrektomi sırasında retina ve retina pigment epitelinden de biyopsi almaya gayret edilmelidir; çünkü vitreustaki hücreler reaktif olarak inflamatuvar karakterde olup, esas malign hücreler retinada yerleşik olabilir.^[3] Bu durumda sadece vitreus biyopsi materyalinin incelenmesi ile tanı konamayabilir. Ayrıca ön kamara tap, SSS biyopsisi, transskleral biyopsi ve enükleasyon sonucu elde edilen materyaller de doku tanısının konmasına yardımcıdır.
- Korioretinal biyopsi: Şüpheli üveit ve/veya koroidit varlığında, retinal ve/veya koroidal kitle mevcutsa, bilinen sistemik malignitesi bulunmayan hastalarda koroidal metastaz düşünülmüyorsa uygulanması düşünülebilir. Korioretinal biyopsi transskleral yolla veya intraoküler yaklaşımla uygulanabilir. İşlem sırasında tümör yayılımına karşı dikkatli olunmalıdır.
- İnterlökin düzeyleri: Vitrektomi ve biyopsiler, endoftalmi ve retina dekolmanı gibi çeşitli komplikasyonlarla sonuçlanabilecek invaziv girişimler olduğundan, alınan materyalde hücrelerin yetersiz olma veya lezyonu kaçırma riski olduğundan, üstelik işlem öncesi kortikosteroid kullanmış olan hastalarda malign lenfositler lizise uğramış olabileceğinden tanıda kullanılacak alternatif parametreler ve ön kamara sitokin düzeyleri araştırılmaya devam etmektedir. İnterlökin-10 (IL-10) ve IL-6 bu amaçla araştırılan en önemli sitokinlerdir. Yapılan bir çalışmada intraoküler lenfoması olan tüm hastalarda IL-10/IL-6 oranının 1'in üzerinde olduğu gösterilmiştir.^[11] Bununla birlikte nonneoplastik üveit olgularında IL-10/IL-6 oranının 1'in üzerinde olduğunu ya da SSS lenfoması olan hastalarda bu oranın 1'in altında olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur.^[12] Yine de IL-10/IL-6 oranı 1'in üzerinde ise primer intraoküler lenfoma tanısı akla gelmelidir. ELISA tekniği kullanılarak yapılan bir çalışmada aköz hümörde IL-10 düzeyinin 50 pg/mL üzerinde olmasının %89 sensitivite ve %93 spesifite ile; vitreusta ise aynı değerin 400 pg/mL üzerinde olmasının %80 sensitivite, %99 spesifite ile primer vitreoretinal lenfoma tanısında değerli olduğu gösterilmiştir.^[13] Daha sonra yapılan bir çalışmada IL-10/IL-6 oranının tüm hastalarda olmamak koşuluyla primer intraoküler lenfoma hastalarında yüksek olduğu, IL-

10/IL-6 ve IL-10/IFN- γ oranlarının birlikte değerlendirilmesinin ise intraoküler lenfoma tanısı ve takibinde daha önemli olduğu bildirilmiştir.^[14]

- Moleküler tanı: Mutiplex analizi gibi yeni moleküler tekniklerin gelişmesi ile primer vitreoretinal lenfoma hastalarında IL-10 eşik düzeyleri yeniden tanımlanmış ve üveit hastalarına kıyasla hem aköz hüümörde hem de vitreusta IL-10 düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Multiplex teknolojisini kullanan bir çalışmada vitreoretinal lenfoma hastalarında IL-10 düzeylerinin aköz hüümörde 30 pg/mL üzerinde olmasının %78 sensitivite, %97 spesifite, vitreusta ise 65 pg/mL üzerinde olmasının %93 sensitivite, %100 spesifite; IL-10/IL-6 oranının 1'in üzerinde olmasının ise %93 sensitivite, %100 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir.^[15] Sonuç olarak, kullanılan teknik ne olursa olsun hem aköz hüümörde hem de vitreusta IL-10 düzeyinin ve IL-10/IL-6 oranının yüksek saptanması hastalarda ileri araştırma yapılması gerektiğini göstermektedir.
- ISOLD (the Interleukin Score for intra-Ocular Lymphoma Diagnosis) skoru: Aköz hüümör ve vitreustaki IL-10 ve IL-6 düzeylerini baz alarak geliştirilen ve matematiksel olarak primer vitreoretinal lenfoma olasılığını hesaplamak için kullanılması önerilen bir skorlama sistemidir.^[16]
- İmmunhistokimyasal inceleme: Malign B lenfositler CD20 ve CD79a pozitif, CD3 negatiftir ve yüksek miktarda Ki-67 ekspres ederler. Avrupa Nöro-Onkoloji Birliği'nin yayınladığı klavuzda primer SSS lenfoması olan hastalardan alınan örneklerde tüm B hücre marker'ları (CD19,CD20,PAX5), BCL6, MUM1/IRF4 ve CD10'un immunhistokimyasal olarak çalışılması önerilmiştir.^[17]
- Genetik: İmmun-korunmuş organlarda gelişen büyük B hücreli lenfoma olgularının (primer SSS lenfoma olguları gibi) %70'inde MYD88 mutasyonu bulunur. Primer vitreoretinal lenfoma hastalarının vitreus ve aköz hüümörlerinde MYD88 mutasyonu gösterilmiştir.^[2] Bu hastalarda CDKN2A tümör supresör geninde fonksiyon kaybı ve normalde 18. kromozomda yer alan bcl-2 geninin 14. kromozoma translokasyonunun gösterilmesi de tanıda değerlidir. Ayrıca lezyonun klonal olup olmadığını göstermekte PCR ve üveitleri primer vitreoretinal lenfomadan ayırt etmekte mikroRNA kantifikasyonu da kullanılabilir yöntemlerdendir.
- Sistemik araştırma: Primer vitreoretinal lenfoma tanısı konduktan sonra hasta tam bir sistemik araştırmadan geçirilmelidir. Toraks, abdomen ve pelvis tomografisi, SSS manyetik rezonans (MR) görüntülemesi, lomber ponksiyon, kemik iliği biyopsisi, testis USG yapılabilecek tetkiklerdir.^[2] Ayrıca gerek görülen hastalarda pozitron emisyon tomografisi (PET) çekilmesi de düşünülebilir.

Tedavi

İntraoküler lenfoma hastalarının büyük bir kısmı uzun süre üveit nedeniyle tedavi gördükten sonra tanı almaktadır. Steroidlerin lenfoma hücreleri üzerindeki litik etkileri ile başlangıçta üveitte geçici bir düzelme görülmekle birlikte tipik olarak üveit maskeleyici sendrom tekrarlar.^[8] Bu nedenle erken dönemde steroid tedavisine yanıt alınması tanıyı ekarte ettirmez.

Sistemik kemoterapi ve radyoterapi, sistemik lenfoma hastalarında oldukça etkindir ancak SSS tutulumu olan olgularda, nörolojik yan etkilerden kaçınmak için beyne radyoterapi verilmesi pek önerilmez. Bu hastalarda ilk seçenek tedavi yüksek doz sistemik metotreksat (MTX) uygulamasıdır. Sistemik MTX, 2-3 hafta-

da bir intravenöz 3 mg/m² dozda, toplam 4-6 enjeksiyon şeklinde verilir.^[2] Sistemik tedavide MTX tek başına kullanılabileceği gibi, thiotepa ve deksametazon gibi ajanlarla kombine olarak da kullanılabilir.^[7] Yapılan bir çalışmada sistemik MTX infüzyonundan 4 saat sonra hem aköz hüümörde hem vitreusta mikromolar konsantrasyonda MTX saptanmış; ancak vitreus konsantrasyonunun aköz hüümöre göre daha düşük olduğu belirtilmiştir.^[18] Bu nedenle bazı yazarlar SSS tutulumu olan primer vitreoretinal lenfoma hastalarında sistemik tedaviye ilaveten kan-göz bariyerini aşmak için intravitreal kemoterapi de verilmesini önermektedir.^[2]

Primer vitreoretinal lenfoma olgularında tedavi oldukça tartışmalıdır; tek başına lokal tedavi, tek başına sistemik tedavi veya ikisinin birlikte uygulanmasını öneren yayınlar mevcuttur. Lokal tedavide intravitreal MTX veya nadiren rituximab enjeksiyonu ve buna ilaveten oküler radyoterapi uygulanabilir. Yapılan bir çalışmada intravitreal MTX'in 400 µg/0,1 mL dozda ilk 4 hafta haftada iki kez, sonraki 8 hafta haftada bir kez ve sonraki 9 ay boyunca ayda bir kez olmak üzere toplam 25 enjeksiyonda uygulanması önerilmiştir.^[19] Bir anti-CD20 monoklonal antikoru olan rituximab ise MTX enjeksiyon sayısını azaltmak için kullanılabileceği gibi, MTX'a dirençli intraoküler lenfoma olgularında da kullanılabilir.^[7] İntravitreal kemoterapi uygulamasının glokom, katarakt, korneal epitelyopati, makulopati, vitreus hemorajisi, optik atrofi ve endoftalmi gibi komplikasyonlarının olabileceği unutulmamalıdır. Oküler radyoterapide ise önerilen doz 30-50 Gy arasında değişmekle birlikte ortalama 40 Gy'dir; radyoterapi sonrası kuru göz, punktat epitelyopati, konjonktivit, neovasküler glokom, katarakt, radyasyon retinopatisi, vitreus hemorajisi ve optik atrofi gibi komplikasyonlar gelişebilir.

Prognoz

Etkili ve yoğun tedavi uygulanmasına rağmen intraoküler lenfomalarda prognoz iyi değildir. Tanı konduktan sonra ortalama sağkalım çeşitli çalışmalarda 3 ila 5 yıl olarak bildirilmiştir.^[20-22] Primer vitreoretinal lenfoma hastalarında en sık ölüm sebebi SSS tutulumudur.^[2] İleri yaş, performans durumunun kötü olması, serum laktat dehidrogenaz (LDH) ve BOS protein konsantrasyonunun yüksek oluşu, tanı ve tedavide geç kalınması, periventriküler alan, bazal ganglion, beyin sapı ve serebellum gibi derin SSS bölgelerinin tutulmuş olması kötü prognostik faktörlerdir.^[23]

Tedavisiz kalan primer intraoküler lenfoma olgularında 20-36 ay içerisinde ekstraoküler yayılım gerçekleşir.^[8] SSS tutulduktan sonra tedavi uygulanmazsa sağkalım haftalarla ölçülür, ancak hastalık fulminan seyredip günler içerisinde dahi mortaliteye sebep olabilir.

2. Lösemiler

Lösemiler myeloid veya lenfoid öncü hücrelerden köken alır; akut lösemiler maturasyonunu tamamlamamış blastların anormal proliferasyonu sonucu oluşurken, kronik lösemiler maturasyonunu tamamlamış olgun hücrelerin aşırı çoğalması sonucu oluşur. Akut myeloid lösemi (AML) erişkinlerde daha sık görülür, çocuklarda ise akut lenfositik lösemi (ALL) daha sıktır. Lösemiler kemik iliği tutulumu yaparak tüm kan hücrelerinin baskılanmasına sebep olabilir. Malign hücrelerin direkt infiltrasyonu veya eşlik eden anemi, trombositopeni ve hiperviskozite sendromu gibi durumların bir sonucu olarak bu hastalarda oküler tutulum görülebilir.^[2]

Ülkemizde yapılan bir çalışmada ALL tanısı alan çocukların %20,4'ünde, AML tanısı alan çocukların ise %36,4'ünde tanı anında oküler tutulum olduğu bildirilmiştir.^[24] Erişkin dönemde

tanı alan lösemi hastalarında oftalmik tutulumun çocuklara göre daha fazla olduğu bilinmektedir. Yeni tanı alan 15 yaş üstü lösemi hastalarının %48,45'inde tanı anında oftalmolojik tutulum olduğu gösterilmiştir.^[25] En sık retinal hemorajiler olmakla birlikte, subhyaloid hemoraji, papilödem, retinal vasküler dilatasyon ve tortuosite, subkonjonktival hemoraji, preseptal selülit, retinal vasküler oklüzyon ve vitreus hemorajisi lösemi hastalarında görülebilecek oküler bulgulardandır.^[24] Akut lösemilerde daha çok anemi ve trombositopeniye bağlı oküler bulgular görülürken, kronik lösemilerde hiperviskoziteye bağlı bulgular ön plandadır.

Lösemi hastalarında esas olarak arka segment tutulumu görülür. Ön segment tutulumu daha nadirdir ve ALL hastalarında AML hastalarına kıyasla daha fazla görülmektedir. Ön segment tutulumu olan hastalarda küçük keratik presipitatlar, ön kamarada hücre, punktat iris infiltrasyonları, iriste kalınlaşma, heterokromi, hipopyon, hifema, ön segment iskemisi ve göz içi basıncında artış görülebilir.^[3,26,27] Bu olgularda tipik olarak arka sineşi görülmez. Hipopyon lösemi hastalarında iyi tanımlanmış bir bulgudur, genellikle bilateral olmakla birlikte tek taraflı tutulum olan olgular da bildirilmiştir.^[27] Hipopyon olan olgularda genellikle sekonder aç kapanmasına bağlı göz içi basınç artışı tabloya eşlik eder.

Özellikle KML hastalarında malign lösemi hücrelerinin retina içerisinde anormal proliferasyonu sonucu retinal infiltrasyon odakları görülebilir. Sistemik şikayeti bulunmayan olgularda ilk başvuruda saptanan foveal subretinal infiltratlara tanı koymak nispeten zor olabilir. Lösemi hastalarında makula ödeminin oldukça nadir görülmesi ayırıcı tanıda yardımcıdır.^[2] Retinal infiltratlar subretinal alanda yerleşik olabildiği gibi koroidi tutarak kitle görünümüne de sebep olabilir.

Koroid tutulumu olan olgularda koroid iskemisi ve buna bağlı retina pigment epiteli disfonksiyonu sonucu seröz retina dekolmanı görülebilir; bu dekolman kemoterapiyle hızla geriler. Lösemiye bağlı olan seröz retina dekolmanları nonspesifiktir, ön ve arka segmentte başka bulgu olmaksızın oküler tutulumun tek bulgusu olabilir. FFA'de hiperfloresan noktalar ve sızıntı görülebilir, seröz retina dekolmanı eşlik ediyorsa geç dönemde subretinal alanda diffüz floresein birikimi tipiktir. Seröz retina dekolmanı olan hastalarda üveal efüzyon sendromu, santral seröz koriorretinopati ve Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Bilateral seröz retina dekolmanı olan, ön segment inflamasyonunun eşlik etmediği, yüksek doz steroid tedavisine yanıtız hastalarda sistemik araştırma mutlaka yapılmalıdır.

Lösemi hastalarında vitreus tutulumu genellikle hafiftir. Lösemi hücreleri optik diskten direkt yayılımla veya vitreus hemorajisi sonucunda vitreusa geçebilir; retinal lezyonlardan direkt yayılım ise nadirdir.^[2] Optik sinir tutulumu direkt malign infiltrasyonla olabileceği gibi, intrakranial basınç artışına bağlı papilödem de görülebilir.

Tedavi – Prognoz

Göz tutulumu olan lösemi hastalarında tedavi altta yatan sebebe yöneliktir. Direkt lösemik infiltrasyona bağlı olan bulgularda sistemik kemoterapi ve oküler radyoterapi uygulanırken; anemi, trombositopeni veya hiperviskozite nedeniyle ortaya çıkan bulgulara bunlara yönelik tedavi uygulanır.

Lösemi göz bulgusu olduğu düşünülen hastalarda tanı için ön kamaraya tap veya vitrektomi uygulaması sırasında direkt yayılıma sebep olunabileceği unutulmamalı, girişim sırasında dikkatli olunmalıdır. Tedavi yöntemlerindeki tüm gelişmelere rağmen lösemi hastalarında göz tutulumu kötü prognoz göstergesidir.

3. Metastatik Tümörler

Sistemik tümörlerin göz içi yapılara metastazları intraoküler malignansilerin en sık görülen şeklidir.^[28] Genel olarak oküler metastaz saptanan hastalarda başvuru anında sistemik hastalığın tanısı mevcuttur. Ancak yapılan bir çalışmada oküler metastaz saptanan hastaların %34'ünde başvuru anında sistemik malignensi tanısının bulunmadığı gösterilmiştir.^[29] Arka segment özellikle koroid yerleşimli metastazların görünümü tipiktir; bu nedenle üveitle karışmaz. Ancak sistemik karsinomların ön segmente metastaz yapması halinde üveit maskeleyici sendrom görülebileceği unutulmamalıdır.

Kadınlarda meme kanseri, erkeklerde ise akciğer kanseri en çok oküler metastaz yapan tümörlerdir.^[8] Renal, gastrointestinal ve genitoüriner tümörler de göze sık metastaz yapan diğer malignansilerdir. Bu karsinomların oküler metastazı hematojen yolla gerçekleşir ve en çok üvea tutulumu görülür. Üveal metastazı olan 520 gözde yapılan bir çalışmada gözlerin %88'inde koroid, %9'unda iris ve %2'sinde siliyer cisim tutulumu olduğu gösterilmiştir.^[29]

Koroid metastazları tipik olarak tek taraflı ya da bilateral, soliter ya da multiple, krem-sarı renkte, retina dekolmanına sebep olan subretinal kitleler şeklinde görülür. İris ve siliyer cisim metastazları daha nadir görülür, ancak koroid metastazlarına göre bunlara tanı koymak daha zordur. İris metastazları tek ya da multiple, sarı-pembe stromal nodüller şeklinde görülür.^[8] Bu nodüller kırılıgandır ve aköz hümöre açılarak tümör hücrelerinin ön kamaraya yayılımına ve üveit maskeleyici sendroma sebep olabilir. Hastada gözde kızarıklık, ağrı, fotofobi ve görme azalması şikayetleri ile polikliniğe başvurabileceği gibi tamamen asemptomatik de olabilir. Muayenede siliyer enjeksiyon, ön kamarada hücre ve hipopyon gibi üveit bulguları, korektopi, göz içi basıncında artış saptanabilir. Siliyer cisim metastazlarını direkt olarak görmek nispeten zordur; bunlar soliter, sesil ya da kubbe şekilli sarı kitleler şeklinde görülebilir, iridosiklite veya spontan hifemaya sebep olabilir. Daha nadir olarak retinal infiltratlar ve damarlarda kılflanma şeklinde retina metastazları ve vitreus opasiteleri şeklinde vitreus tutulumu görülebilir.^[3]

Oküler metastazlarda tanı oftalmolojik inceleme ile konur. Dikkatli bir biyomikroskopi ve fundus muayenesi yapılmalıdır. Metastatik lezyonlar oküler USG'de orta-yüksek iç refleksivitede, solid yapıda görülebilir. Tanı koymakta zorlanılan olgularda ön kamaraya paracentezi, ince iğne aspirasyonu, vitreus biyopsisi yardımcıdır. Diagnostik vitrektomi de bu olgularda tanı için kullanılacak bir yöntemdir. Primer tümör kaynağının bilinmediği olgularda medikal onkolog ile işbirliği halinde sistemik araştırma mutlaka yapılmalıdır. Onkolog tarafından yürütülen sistemik araştırmaya rağmen primer tümörün kaynağının bulunamadığı hastaların da olabileceği unutulmamalıdır.

Tedavi – Prognoz

Üvea metastazlarının tedavisinde lokal rezeksiyon, sistemik kemoterapi, eksternal radyoterapi, plak radyoterapi, fotodinamik tedavi, transpupiller termoterapi ve primer tümöre yönelik hormon tedavisi uygulanabilecek yöntemlerdir. Bu tedaviler tek başına uygulanabileceği gibi kombine olarak da verilebilir.

Sistemik karsinomların oküler metastazları ne yazık ki kötü prognoz göstergesidir.^[28] Yapılan bir çalışmada iris metastazı olan hastaların %87'sinin ortalama 10 ayda (1-239 ay) yaşamını yitirdiği gösterilmiştir.^[30]

4. Paraneoplastik Retinopatiler

Paraneoplastik retinopatiler nadir görülen, tümörün kendisinden, lokal yayılımından veya uzak metastazlarından bağımsız, kemoterapötik ajanların yan etkisi, fırsatçı enfeksiyonlar veya malignensinin sebep olduğu metabolik bozulmaya bağlı olmaksızın ortaya çıkan retinal fonksiyon bozukluğudur. Paraneoplastik retinopati saptandığı sırada primer hastalık tanısı zaten konmuş olabileceği gibi bu bulguların sistemik hastalığın ilk belirtisi olarak ortaya çıkabileceği de unutulmamalıdır. Bu hastalarda koriokapillaris normaldir, retina pigment epitelisi kısmen korunmuştur, ancak kon ve rod fotoreseptör dejenerasyonu söz konusudur.^[31]

Hastalar her iki gözde görme kaybı, uçuşanlar, ışıklarda dağılma, gece görmekte zorlanma, skotomlar, ışığa duyarlılık ve gözde kamaşma gibi şikayetlerle polikliniğe başvurur. Kon hücrelerinde hasar varsa ışıklarda dağılma, ışığa duyarlılık, renk görmede bozulma, görme keskinliğinde azalma gibi şikayetler görülürken; rod hasarında gece görmekte zorlanma ve skotom şikayetleri ön plandadır.^[31]

Oftalmolojik muayenede genellikle bilateral ancak asimmetrik tutulum gösterebilen, retinal arteriollerde inceltme, optik diskte solukluk, retina pigment epitelinde beneklenme, vitreusta ve ön kamarada hücre görülebilmekle birlikte tamamen normal bir fundus görüntüsü de olabilir. Bu hastalarda muayene bulguları hastanın şikayetleri ile genellikle uyumsuzdur.

FAF'da yamalı otofloresans görülebilir. FFA tanıda pek yardımcı değildir, bu hastalarda retinal dolaşımda gecikme saptanabilen en sık bulgudur. Bunun yanı sıra hiperfloresan pencere defektleri, retinal beneklere ait görüntüler ve hipofloresan noktalar görülebilir. OCT'de eşlik eden kistoid makula ödemi saptanabilir.

Elektrofizyolojik incelemeler tanıda daha yardımcıdır. Elektoretinografide fotopik ve skotopik yanıtlarda belirgin azalma, görsel uyartılmış potansiyellerde (VEP) amplitüdde azalma görülmektedir.

Paraneoplastik retinopatiler karsinoma bağlı retinopati (CAR) ve melanoma bağlı retinopati (MAR) olarak iki başlıkta incelenmektedir. CAR en sık akciğer küçük hücreli karsinomu ve jinekolojik kanserler sonrası karşımıza çıkarken MAR en sık malign melanom hastalarında ortaya çıkmaktadır. CAR ortalama 65 yaş civarında ve kadınlarda daha sık görülürken, MAR 50 yaş civarında ve erkeklerde daha sık görülmektedir.^[2]

Recoverin, alfa-enolaz, alfa-transdusin, arrestin, tubby-like protein-1 (TULP-1), interfotoreseptör retinoid-bağlayıcı protein (IRBP), fosfodiesteraz-6, NR2E3 (Nuclear Receptor Subfamily 2 Group E Member 3), karbonik anhidraz-2, ısı şok protein-70 (HSP-70) gibi çeşitli retinal antijenlere karşı otoantikör gelişimi CAR patogenezinde araştırılmaktadır.^[2] MAR patogenezinde ise retinal ON bipolar hücrelerinde eksprese edilen TRPM1'e (Transient Receptor Potential Cation Channel, Subfamily M, Member 1) karşı gelişen otoantikörler sorumlu tutulmaktadır.^[32]

Tedavi – Prognoz

Primer hastalığın tedavisine ilaveten paraneoplastik retinopati olgularında sistemik steroidler, plazmaferez veya intravenöz immunglobulin tedavisi uygulanabilir. Sistemik yan etki riskini azaltmak için lokal steroid enjeksiyonu denenebilir.

Tüm tedavilere rağmen bu hastalardaki görsel fonksiyon kaybı engellenememektedir.

Bilateral Diffüz Üveal Melanositik Proliferasyon (BDUMP)

Oldukça nadir görülen, koroidde daha fazla olmak üzere üveal

dokulardaki benign melanositlerin diffüz proliferasyonu ile giden bir paraneoplastik retinopati tablosudur. Akciğer, over, uterus, serviks, kolon, safra kesesi, böbrek ve pankreas kanserlerinde görülebilir. Kadınlarda daha sık görülür, en sık ürogenital malignensilere eşlik eder. Erkeklerde ise daha çok akciğer kanserlerine bağlı olarak ortaya çıkar. Yayınlanan bir derlemede başvuru anında hastaların sadece %44'ünün primer malignensi tanısını almış olgular olduğu bildirilmiştir.^[33]

- Bilateral ancak asimmetrik olabilen, arka segmentte retina pigment epitelisi seviyesinde multiple, yuvarlak veya oval, kırmızı, yama şeklinde lezyonlar,
- FFA'de bu yamalara uyan alanlarda erken hiperfloresans,
- Multiple, eleve, pigmente ve nonpigmente üveal melanositik tümörler ve/veya diffüz üveal kalınlaşma,
- Eksudatif retina dekolmanı,
- Hızlı bir şekilde katarakt oluşumu bu hastalarda tipiktir.

FAF'da yamalı görünüm, FFA'de pencere defektleri, ICGA'de pigmente lezyonlara uyan alanlarda hipofloresans, EDI-OCT'de diffüz koroidal kalınlaşma, elektrofizyolojide skotopik yanıtlarda azalma veya tamamen kayıp görülebilir.

Tedavi – Prognoz

BDUMP hastalarında ilk yapılması gereken primer malignensinin tedavisidir. Plazmaferez ve plazma değişimi, lokal ve sistemik steroid tedavisi, oküler radyoterapi ve brakiterapi uygulanabilir. Seröz retina dekolmanı tedavisinde vitrektomi ve silikon yağı enjeksiyonu, intravitreal anti-VEGF enjeksiyonları, sistemik karbonik anhidraz inhibitörleri, intraoküler MTX ve intravenöz immunglobulin denenebilecek diğer tedavi şekilleridir.

BDUMP gelişiminin primer malignensinin prognozuna etkisi net bir şekilde ortaya konamamıştır.^[33]

5. Retinoblastom

Retinoblastom çocuklarda en sık görülen primer malign intraoküler tümördür. Kalıtsal olanlar yaşamın ilk ayında, sporadik olanlar ise sıklıkla yaşamın ilk 2 yılında tanı alır; olguların %95'i tanı konduğunda 5 yaş altındadır.^[34] Retinoblastom ilk başta intraretinal olarak başlar, ardından vitreusa doğru endofitik veya subretinal alana doğru ekzofitik olarak büyür. Daha ileri yaşta tanı alan retinoblastom hastaları ise atipik prezentasyon gösterir.

Diffüz infiltratif retinoblastom olguların sadece %2'sini oluşturan, daha büyük çocuklarda ortaya çıkan, bariz bir kitle görünümü olmayıp kalsifiye olmayan diffüz gri-beyaz bir infiltrasyon şeklinde tüm retinayı tutan bir retinoblastom formudur. Olguların 85-92'sinde tek taraflı tutulum saptanmakla birlikte bilateral tutulum da görülebilir.^[2] Diffüz anterior retinoblastom ise daha yeni tanımlanmış bir patern olup anteriora yerleşik diffüz infiltratif retinoblastomu ifade eder.

Diffüz anterior retinoblastomda ön kamarada neoplastik hücre birikimine bağlı pseudohipopyon, iris infiltrasyonuna bağlı iris nodülleri veya heterokromi, iris neovaskülarizasyonu, hifema ve trabeküler ağ tutulumuna bağlı göz içi basınç artışı görülebilir.^[34] Görme keskinliği hastalığın yaygınlığına göre korunmuş veya ciddi düzeyde azalmış olabilir. Koroid ve optik sinir tutulumu tabloya eşlik edebilir. Vitreusa neoplastik hücre yayılımı üveit maskeleyici sendrom görünümüne sebep olabilir. Üveit tablosu ile gelen özellikle 5 yaş üstü bir çocuk hastada gözde kızarıklık, ağrı ve sineşi olmaması neoplastik bir süreç olabileceğini akla getirmelidir. Bu durumda arka segmentte bariz bir tümör görünümünün olmaması ayırıcı tanımı zorlaştırabilir.

OCT'de retinal kalınlık artışı ve eşlik eden subretinal sıvı görüntülenebileceği gibi, ganglion hücre tabakasında homojen hiperreflektif bir kalınlaşma şeklinde retinal infiltratif lezyonun kendisi de gösterilebilir. Oküler USG'de retinal kalınlık artışı gösterilebilir, ancak retinoblastomda beklenen kalsifikasyonun olmaması tanının konmasını geciktirebilir. FFA ve ICGA'de nonspesifik bulgular saptanabilir. Vitrektomi gibi invaziv işlemler göz dışı yayılımına sebep olabileceğinden kontrendikedir. Sistemik araştırmada MR görüntüleme, lomber ponksiyon, kemik iliği biyopsisi gibi işlemler uygulanabilir.

Tedavi – Prognoz

Sistemik kemoterapi, radyoterapi, transpupiller termoterapi, intraarteryel kemoterapi, plak radyoterapi ve intravitreal kemoterapi uygulaması denenebilir, ancak hastalığın diffüz infiltratif tutulumu nedeniyle sonunda enükleasyon yapmak gerekebilir. İntravitreal melfalan tümörde gerileme elde edilene dek haftada bir kez uygulanabilir, işlem sırasında göz dışı yayılımına sebep olmamak için dikkatli olunmalıdır.^[34]

Diffüz infiltratif retinoblastom, özellikle eşlik eden vitreus tohumları varlığında kötü prognoza sahiptir.

6. Juvenil Ksantogranulom

Juvenil ksantogranulom çocuklarda küçük, kırmızı-sarı nodüller cilt lezyonları şeklinde ortaya çıkan, nadir görülen, benign karakterde bir Langerhans hücreli olmayan histiositoz formudur. Santral sinir sistemi, karaciğer, dalak, akciğer ve göz gibi cilt dışı organ tutulumlarına da sebep olabilir.^[35] Göz tutulumu olan olgularda konjonktiva, sklera, kornea, iris, siliyer cisim, koroid ve optik sinir tutulumu görülebilir. İriste maskeleyici sendrom görünümüne sebep olabilen soliter veya diffüz sarı nodüller saptanabilir. Hastalarda heterokromi, hifema ve iridokorneal açığı tutulumuna bağlı göz içi basınç artışı görülebilir.^[3,35]

Tedavi – Prognoz

Sadece cilt tutulumu olan hastalarda hastalık tedavi gerektirmeden kendini sınırlar.^[35] Sistemik tutulumu olan olgularda ciddi komplikasyonlar görülebileceği için tedavi uygulamak gerekir. Göz tutulumu olan hastalarda ise tedavide yaygın kabul görmüş bir yaklaşım olmamakla birlikte topikal veya sistemik kortikosteroidler, immunsupresif ilaçlar, radyoterapi ve gerekli görülen olgularda cerrahi tedavi uygulanabilir.^[35]

Non-Neoplastik Maskeleyici Sendromlar

Üveit tanısı ile polikliniklerde takip edilmekte olan hastaların bir kısmında non-neoplastik maskeleyici sendrom saptanmaktadır. Bunlar neoplastik maskeleyici sendromlar gibi mortaliteye sebep olmasa da artmış morbidite ve azalmış hayat kalitesine sebep olmaları nedeniyle tanınmaları önem taşımaktadır.

İntraoküler yabancı cisimler, retinitis pigmentosa, oküler iskemik sendrom, periferik retinal dejenerasyonlar, retina dekolmanı, pigment dispersiyonu, amiloidoz, sarkoidoz, bazı aşılarda ve ilaçlarda non-neoplastik maskeleyici sendromlara sebep olabilir.^[36]

İntraoküler yabancı cisimler:

Daha önce tanı almamış bir intraoküler yabancı cisim kronik, tekrarlayıcı, ön veya arka üveit şeklinde bulgu verebilir. Maskeleyici sendrom yabancı cismin üveaya mekanik, kimyasal, toksik veya inflamatuvar etki etmesi sonucu oluşur.^[37] Tek taraflı, tedaviye

dirençli veya tekrarlayan, granülom varlığı gibi atipik bulguların eşlik ettiği üveit olgularında, özellikle riskli meslek gruplarında ise geçmiş bir oküler travma hikayesi sorgulanmalı, gözde bir giriş yeri aranmalıdır. Bu hastalarda oküler USG, direkt grafi, bilgisayarlı tomografi, ön segment OCT ve ultrasonik biyomikroskopisi tanıda yardımcıdır.

Retinitis pigmentosa:

Ön kamara ve vitreusta hücre, keratik presipitatlar ve kistoid makula ödemi görülebilmesi nedeniyle retinitis pigmentosa maskeleyici sendroma sebep olabilir.^[36] Ancak hastanın gece görmekte zorlanma şikayeti olması, aile öyküsü varlığı, bilateral tutulum, optik diskteki karakteristik solukluğun, arteriollerde daralma ve kemik spiküllerinin görülmesi ayırıcı tanıda yardımcıdır.

Oküler iskemik sendrom:

Karotis arter tıkanıklığına bağlı ortaya çıkar. Korneal ödem, ön kamarada hücre ve flare, rubeosis iridis, ön kamara açısında neovaskülarizasyona sebep olabilir. Vitreus genellikle etkilenmemiştir. Retinal venlerde tortuosite artışı, arteriollerde daralma, optik diskte ödem, arka kutup ve periferde nokta hemorajiler, retinal neovaskülarizasyon görülebilir. Karotis doppler USG tanıda yardımcıdır.

Kronik periferik regmatojen retina dekolmanı:

Ön kamarada hücre, flare ve vitreusta hücreye sebep olarak maskeleyici sendrom görünümü verebilir.^[36] Dilate olarak yapılan fundus muayenesinde periferde yırtık ve dejenerasyonların, subretinal sıvı ve subretinal fibrozisin görülmesi maskeleyici sendromlardan ayırıcı sağlar.

Pigment dispersiyon sendromu:

İris ve siliyer cisimden köken alan pigment granüllerinin ön kamarada bulunmasıdır. Bu pigmentler ön kamarada hücre olarak değerlendirilerek maskeleyici sendroma sebep olabilir.^[36] Gözde kızarıklık ve arka sineşinin tabloya eşlik etmemesi, kornea endotelinde görülebilecek Krukenberg içiği, trabeküler ağda Sampaolesi çizgisi, iris midperiferinde transilluminasyon defekti ve lens ön kapsülünde iris pigmentlerinin görülmesi ayırıcı tanıda yardımcıdır.

Diğer sebepler:

Antikolinesterazlar, hidralazin, nitrojen mustard, rifabutin, prokainamid, didanozin, topikal prostaglandin analogları ve bazı aşılarda da üveit maskeleyici sendromlarına sebep olabilir.^[36]

SONUÇ

Polikliniklerde takip edilen tüm üveit hastaları içerisinde neoplastik maskeleyici sendromlar oldukça küçük bir grubu oluştursa da tanı ve tedavide gecikme sonucu yaşamı tehdit edici potansiyelleri nedeniyle dikkatle ele alınması gereken bir konudur. Non-neoplastik maskeleyici sendromlar, neoplastik olanlar gibi hayatı tehdit etmese de ciddi morbiditeye sebep olmaları nedeniyle önemlidir.

Akut veya kronik üveit düşünülen, steroid tedavisine yanıt alınamayan veya geçici bir yanıt alınsa dahi tekrarlayan, başlangıç görme keskinliği düşük, 50 yaş üstü hastalarda neoplastik maskeleyici sendromlar araştırılmalıdır. Neoplastik maskeleyici sendrom düşünülen olguların tanı ve tedavisinde Oftalmoloji ve Onkoloji klinikleri tam bir işbirliği içerisinde çalışmalıdır.

KAYNAKLAR

- Theodore FH. Conjunctival carcinoma masquerading as chronic conjunctivitis. *Eye Ear Nose Throat Mo* 1967;46:1419-1420.
- Touhami S, Audo I, Terrada C, Gaudric A, LeHoang P, Toutou V, et al. Neoplasia and intraocular inflammation: from masquerade syndromes to immunotherapy-induced uveitis. *Prog Retin Eye Res* 2019 May 12. pii: S1350-9462(18)30074-0. doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.05.002
- Kıratlı H, Şekeroğlu MA. Maskeleyici sendromlar. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2008;1(2):95-100.
- Rothova A, Ooijman F, Kerkhoff F, Van der Lelij A, Lokhorst HM. Uveitis masquerade syndromes. *Ophthalmology* 2001;108(2):386-99.
- Grange LK, Kouchouk A, Dalal MD, Vitale S, Nussenblatt RB, Chan CC, et al. Neoplastic masquerade syndromes in patients with uveitis. *Am J Ophthalmol* 2014;157(3):526-31.
- Nussenblatt RB, Whitcup SM, Palestine AG. Masquerade syndromes. In: Nussenblatt RB, Whitcup SM, Palestine AG. *Uveitis: Fundamentals and clinical practice*. St Louis: Mosby, 1996:385-395.
- Tang LJ, Gu CL, Zhang P. Intraocular lymphoma. *Int J Ophthalmol* 2017;10(8):1301-1307.
- Tsai T, O'Brien JM. Masquerade syndromes: malignancies mimicking inflammation in the eye. *Int Ophthalmol Clin* 2002;42(1):115-31.
- Abu Samra K, Oray M, Ebrahimiadib N, Lee S, Anesi S, Foster CS. Intraocular lymphoma: Descriptive data of 26 patients including clinico-pathologic features, vitreous findings, and treatment outcomes. *Ocul Immunol Inflamm* 2018;26(3):347-352.
- Fardeau C, Lee CP, Merle-Beral H, Cassoux N, Bodaghi B, Davi F, et al. Retinal fluorescein, indocyanine green angiography, and optic coherence tomography in non-Hodgkin primary intraocular lymphoma. *Am J Ophthalmol* 2009;147(5):886-94. doi: 10.1016/j.ajo.2008.12.025
- Whitcup SM, Stark-Vancs V, Wittes RE, Solomon D, Podgor MJ, Nussenblatt RB, et al. Association of interleukin 10 in the vitreous and cerebrospinal fluid and primary central nervous system lymphoma. *Arch Ophthalmol* 1997;115(9):1157-60.
- Akpek EK, Maca SM, Christen WG, Foster CS. Elevated vitreous interleukin 10 level is not diagnostic of intraocular-central nervous system lymphoma. *Ophthalmology* 1999;106(12):2291-5.
- Cassoux N, Giron A, Bodaghi B, Tran TH, Baudet S, Davy F, et al. IL-10 measurement in aqueous humor for screening patients with suspicion of primary intraocular lymphoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(7):3253-9.
- Fisson S, Quakrim H, Toutou V, Baudet S, Ben Abdelwahed R, Donnou S, et al. Cytokine profile in human eyes: Contribution of a new cytokine combination for differential diagnosis between intraocular lymphoma or uveitis. *PLoS One* 2013;8(2):e52385.
- Pochat-Cotilloux C, Bienvenu J, Nguyen AM, Ohanessian R, Ghesquieres H, Seve P, et al. Use of a threshold of interleukin-10 and IL-10/IL-6 ratio in ocular samples for the screening of vitreoretinal lymphoma. *Retina* 2018;38(4):773-781.
- Costopoulos M, Toutou V, Golmard JL, Darugar A, Fisson S, Bonnemye P, et al. ISOLD: A new highly sensitive interleukin score for intraocular lymphoma diagnosis. *Ophthalmology* 2016;123(7):1626-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.037
- Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J, Hottinger AF, Preusser M, Ruda R, et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *Lancet Oncol* 2015;16(7):e322-32.
- Batchelor TT, Kolak G, Ciordia R, Foster CS, Henson JW. High-dose methotrexate for intraocular lymphoma. *Clin Cancer Res* 2003;9(2):711-5.
- Smith JR, Rosenbaum JT, Wilson DJ, Doolittle ND, Siegal T, Neuwelt EA, et al. Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. *Ophthalmology* 2002;109(9):1709-16.
- Levasseur SD, Wittenberg LA, White VA. Vitreoretinal lymphoma: A 20-year review of incidence, clinical and cytologic features, treatment and outcomes. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(1):50-5.
- Kim MM, Dabaja BS, Medeiros J, Kim S, Allen P, Chevez-Barrios P, et al. Survival outcomes of primary intraocular lymphoma: A single institution experience. *Am J Oncol* 2016;39(2):109-13.
- Grimm SA, Pulido JS, Jahnke K, Schiff D, Hall AJ, Shenker TN, et al. Primary intraocular lymphoma: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group report. *Ann Oncol* 2007;18(11):1851-5.
- Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol* 2003;21(2):266-72.
- Bitirgen G, Belviranlı S, Caliskan U, Tokgoz H, Ozkagnici A, Zengin N. Ophthalmic manifestations in recently diagnosed childhood leukemia. *Eur J Ophthalmol* 2016;26(1):88-91.
- Hafeez MU, Ali MH, Najib N, Ayub MH, Shafi K, Munir M, et al. Ophthalmic manifestations of acute leukemia. *Cureus* 2019;11(1):e3837.
- Ayliffe W, Foster S, Marcoux P, Upton M, Finkelstein M, Kuperwaser M, et al. Relapsing acute myeloid leukemia manifesting as hypopyon uveitis. *Am J Ophthalmol* 1995;119(3):361-4.
- Hegde SP, Ursekar AT, Chitale AA. Relapsing acute myeloid leukemia presenting as hypopyon uveitis. *Indian J Ophthalmol* 2011;59(5):391-3.
- Konstantinidis L, Damato B. Intraocular metastases—A review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017;6(2):208-214.
- Shields CL, Shields JA, Gross NE, Schwartz GP, Lally SE. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology* 1997;104(8):1265-76.
- Shields CL, Kaliki S, Crabtree GS, Peshtani A, Morton S, Anand RA, et al. Iris metastasis from systemic cancer in 104 patients: the 2014 Jerry A. Shields Lecture. *Cornea* 2015;34(1):42-8.
- Akpınar S, Batioğlu F. Paraneoplastik retinopati. *Ret-Vit* 1999;7(2):149-155.
- Kondo M, Sanuki R, Ueno S, Nishizawa Y, Hashimoto N, Ohguro H, et al. Identification of autoantibodies against TRPM1 in patients with paraneoplastic retinopathy associated with ON bipolar cell dysfunction. *PLoS One* 2011;6(5):e19911.
- Klemp K, Kiilgaard JF, Heegaard S, Norgaard T, Andersen MK, Prause JU. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation: Case report and literature review. *Acta Ophthalmol* 2017;95(5):439-445.
- Rao R, Honavar SG. Retinoblastoma. *Indian J Pediatr* 2017;84(12):937-944. doi: 10.1007/s12098-017-2395-0
- Niu L, Zhang C, Meng F, Cai R, Bi Y, Wang Y, et al. Ocular juvenile xanthogranuloma. *Optom Vis Sci* 2015;92(6):e126-33.
- Kubicka-Trzaska A, Romanowska-Dixon B. Non-malignant uveitis masquerade syndromes. *Klin Oczna* 2008;110(4-6):203-6.
- Mahmoud A, Messaoud R, Abid F, Ksiai I, Bouzayene M, Khairallah M. Anterior segment optical coherence tomography and retained vegetal intraocular foreign body masquerading as chronic anterior uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2017;7(1):13.



Op. Dr. Aslihan UZUN

Samsun 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2008 yılında mezun oldu. Şubat 2009'da Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimine başladı. Mayıs 2013'te devlet hizmet yükümlülüğü kapsamında Sağlık Bakanlığı Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne atandı. Halen aynı hastanede uzman doktor olarak görevine devam etmektedir.