

Клинички профил претпостављене и дефинитивне саркоидозе ока

Светлана Јовановић^{1,2}, Гордана Златановић^{3,4}, Зорица Јовановић⁵, Филип Радотић²

¹Клиника за очне болести, Клинички центар Крагујевац, Крагујевац, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија;

³Клиника за очне болести, Клинички центар, Ниш, Србија;

⁴Медицински факултет, Универзитет у Нишу, Ниш, Србија;

⁵Одељење за патофизиологију, Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Саркоидоза је обољење непознатог узрока посредовано антигенима и дефинисано грануломатозним запаљењем различитих органа.

Циљ рада Циљ рада је била анализа клиничке слике код 26 испитаника са дијагнозом дефинитивне и претпостављене саркоидозе ока.

Методе рада Урађена су следећа лабораторијска испитивања: мерење нивоа ангиотензин-конвертујућег ензима, туберкулински кожни тест, одређивање нивоа ензима јетре и нивоа калцијума у мокраћи и серуму. Увећане хиларне лимфне жлезде дијагностиковане су рендгенском томографијом или компјутеризованом томографијом медијастинума. Биопсија лимфних жлезда је обављена трансbronхијално или трансмедијастинално. Офталмолошки преглед је обухватио: биомикроскопски преглед, мерење интраокуларног притиска, фотофундус, флуоресцеинску ангиографију, оптичку кохерентну томографију и компјутеризовану периметрију.

Резултати Болесници су у просеку надгледани 6,1 годину. Просечна старост испитаника била је 52 године. Жене су чиниле 62,5% испитаника, а билатералност је утврђена код 69,2% болесника. Клиничка слика је обухватила: пануеитис (код 30,8% болесника), предњи увеитис (26,9%), задњи увеитис (26,9%), интермедијарни увеитис (7,7%) и витритис (7,7%). Описане су и следеће компликације: катаракта (код 34,6% болесника), цистидни едем макуле (23,1%), глауком (15,4%), макроанеуризме (15,4%), неоваскуларизација (7,7%) и појасна кератопатија (3,8%). Утврђена је статистички значајна разлика у видној оштрини ($p=0,033$) и тежини клиничке слике ($p=0,02$) између групе испитаника с васкулитисом ретине и пратећим променама у виду капи свеће (тзв. *candle-wax* промене) и групе испитаника са синдромом беличастих периферних хориоретиналних лезија (тзв. *white dot* синдром).

Закључак Сматрамо да су уочене разлике између испитиваних група првенствено последица васкулитиса ретине и следственог едема макуле, који се статистички значајно чешће јавља код болесника са *candle-wax* феноменом.

Кључне речи: саркоидоза; васкулитис; *candle-wax*; *white dot*

УВОД

Саркоидоза је мултисистемско запаљењско обољење непознатог узрока посредовано антигенима, које се одликује неказеифицирајућим епителоидним грануломима и акумулацијом Т-лимфоцита [1]. Дијагноза дефинитивне саркоидозе ока, поред клиничке слике овог обољења, подразумева и неказеифицирајући, неинфективни гранулом доказан биопсијом. Дијагноза претпостављене саркоидозе ока се поставља при изостанку биопсије на основу елемената клиничке слике компатибилног увеитиса и доказане билатералне хиларне лимфаденопатије [2].

ЦИЉ РАДА

Циљеви рада били су: анализа елемената клиничке слике код дефинитивне и претпостављене саркоидозе ока и поређење два клиничка облика саркоидозе ока описана

код задњих увеитиса као тзв. *white dot* синдром (последица нодула и/или гранулома у хороидеи) и васкулитис ретине с пратећим тзв. *candle-wax* променама (феномен у виду капи свеће).

МЕТОДЕ РАДА

Ретроспективна анализа је обухватила 26 испитаника са дијагнозом претпостављене саркоидозе ока и дијагнозом саркоидозе потврђеном биопсијом лимфних жлезда медијастинума, с типичним променама на оку и претходно искљученим другим узроцима увеитиса. Болесници су лечени и надгледани на Клиници за очне болести Клиничког центра у Крагујевцу у периоду 2001–2010. године.

Дијагностички протокол се састојао од детаљних офталмолошких прегледа и следећих лабораторијских анализа: мерење нивоа ангиотензин-конвертујућег ензима (ACE), туберкулински кожни тест, одређивање

Correspondence to:

Svetlana JOVANOVIĆ
Klinika za očne bolesti
Klinički centar Kragujevac
Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac
Srbija
micaj034@yahoo.com

нивоа ензима јетре и нивоа калцијума у мокраћи и серуму. Бронхоалвеоларна лаважа је вршена у локалној анестезији. Увећане хиларне лимфне жлезде су дијагностиковане рендгенском томографијом или компјутеризованом томографијом (СТ) медијастиума [3]. Биопсија лимфних жлезда је урађена трансbronхијално или трансмедијастинално. Офталмолошки преглед је, поред биомикроскопског прегледа, мерења интраокуларног притиска и фундоскопије, обухватио и флуоресцеинску ангиографију, оптичку кохерентну томографију (ОСТ) и компјутеризовану периметрију код болесника са дијагностикованом неуросаркоидозом [4].

Промене које указују на дијагнозу саркоидозе ока су: сланинасти преципитати на роњачи и/или грануломи дужице – Кепе–Бусака (*Koeppe/Busacca*) нодуси, трабекуларни нодули и/или периферне предње синехије, ексудација у стакластом телу у виду снежне грудве (енгл. *snowball*), односно низа перли, и вишеструке периферне хориоретиналне лезије (активне или атрофичне) [5]. Перифлебитис је нодуларни и/или сегментни (са *candle-wax* променама или без њих) оптички нерв са грануломом, односно нодусом и/или хориоидалним солитарним нодусом [6, 7]. Важан дијагностички знак је билатералност [2].

Тежина клиничке слике је бодована на основу следећих компликација: витритис, едем макуле, перифлебитис, оклузија крвног суда и неоваскуларизација. Највећи број бодова (скор) за сваког болесника је 25, а најмањи 0.

Испитаници са беличастим тачкастим променама на задњем сегменту ока су сврстани у две групе. Прва група је имала промене у виду васкулитиса, претежно флебитиса с променама у виду капи свеће, док је друга група имала промене у виду хориоретиналних вишеструких лезија активних или атрофичних и/или периферних гранулома. Ове две групе болесника су упоређене у погледу тежине клиничке слике обољења и видне оштрине.

У статистичкој анализи коришћен је програмски пакет *SPSS 17.0*. Колмогоров–Смирновљевим (*Kolmogorov-Smirnov*) и Шапиро–Вилковим (*Shapiro-Wilk*) тестом нормалности утврђена је нормална расподела у обе посматране групе болесника ($p < 0,05$). За утврђивање разлика између група коришћена је једна категоријска независна променљива са две групе и једна непрекидна зависна променљива. Левеновим (*Leven*) тестом хомогености варијанси утврђено је да је величина значајности (p) 0,28, што је један од услова за коришћење једнофакторске анализе варијансе (*ANOVA*) различитих група. Тежина клиничке слике код издвојених група болесника упоређивана је помоћу Студентовог *t*-теста.

РЕЗУЛТАТИ

Испитано је 26 болесника са саркоидозом ока, од којих је 19 (73,1%) имало претпостављену саркоидозу ока,

а седморо болесника (26,9%) саркоидозу дијагностиковану биопсијом лимфних жлезда медијастиума. Жене су чиниле 62,5% испитаника. Просечна старост болесника била је $52,0 \pm 17,5$ година. Болесници су у просеку надгледани 6,1 годину. Код 69,2% испитаника болест се испољила на оба ока. Позитивну породичну анамнезу имало је 37% болесника. У време дијагностиковања болести 87% испитаника имало је најбоље кориговану видну оштрину према Снеленовим таблицама (*Snellen*) – 1,0. Офталмолошке манифестације су претходиле системским променама више од годину дана код 40% болесника.

Није било болесника са дијабетес мелитусом. Код два болесника забележен је повишен ниво антинуклеарних антитела (8,3%), код такође два болесника (8,3%) налази тестова на суво око били су позитивни; позитивна на *HLA-B27* била су три испитаника (12,5%), док је *HLA-B5*-позитиван био један испитаник (4,2%).

Клиничка слика саркоидозе је обухватила следеће: пануеитис (код 30,8% испитаника), предњи увеитис (26,9%), задњи увеитис (26,9%), интермедијарни увеитис (7,7%) и изоловани витритис (7,7%). Описане су следеће компликације: катаракта (код 34,6% болесника), цистоидни едем макуле (23,1%), глауком (15,4%), макроанеуризме (15,4%), неоваскуларизација (7,7%) и појасна корнеална кератопатија код 3,8% болесника с хиперкалцемијом (Табела 1).

Перифлебитис удружен с тачкастим *candle-wax* ексудатима је дијагностикован на средњој и далекој периферији ретине код више од половине болесника са задњим увеитисом (37,5%).

У групи испитаника са дефинитивном и претпостављеном саркоидозом ока и придруженим задњим

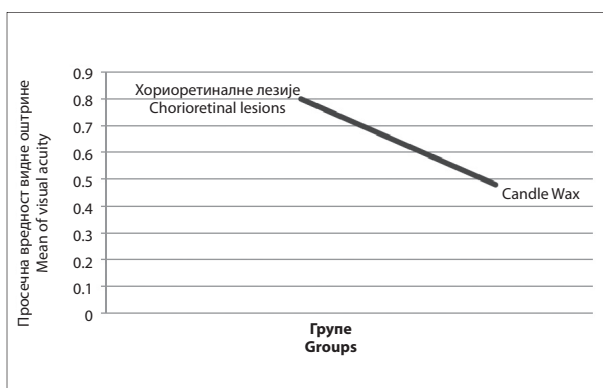
Табела 1. Клиничка слика саркоидозе ока
Table 1. Clinical picture of ocular sarcoidosis

Клиничка слика Clinical picture	Учесталост Frequency	
Офталмолошке манифестације Ophthalmic manifestation	Пануеитис Uveitis totalis	30.8%
	Предњи увеитис Uveitis anterior	26.9%
	Задњи увеитис Posterior uveitis	26.9%
	Интермедијарни увеитис Uveitis intermedialis	7.7%
	Витритис Vitritis	7.7%
Компликације Complications	Катаракта Cataracta	34.6%
	Цистоидни едем макуле Cystoid macular edema	23.1%
	Глауком Glaucoma	15.4%
	Макроанеуризме Macroaneurysms	15.4%
	Неоваскуларизација Neovascularization	7.7%
Појасна корнеална кератопатија Band keratopathy	3.8%	
Билатералност Bilaterality	69.2%	

увеитисом уочене су беличасте тачкасте промене код 50% болесника. Они су сврстани у две клинички особене групе. Прву групу одликовали су витритис у виду сегментно обложених вена и/или перивенуларни ексудати и дискретне беличасте тачке, *candle-wax* депозити груписани око ретиналних венула, понекад само у доњем квадранту (50%). Друга група болесника са *white dot* феноменом одликовала се жућкасто-беличастим лезијама локализованим у нивоу хороидеа, преобладајући на задњем полу и назално на фундусу, опонашајући лезије тзв. *birdshot* хориоретинопатије. Лезије су биле дискретне, понекад депигментоване и атрофичне. Ова промена није била удружена с васкулитисом ретине или ретиналном васкуларном опструкцијом. Грануломи су били у виду мултифокалног хориоидитиса или великих хориоидалних гранулома (50%).

Код обе групе болесника испитани су учесталост компликација и видна оштрина. Број компликација је одражавао тежину клиничке слике. Свакој компликацији је додељено 5 поена. Укупан скор за прву групу био је 70 поена, а за другу 35. Колмогоров–Смирновљевим тестом утврђено је нормална расподела компликација у обе групе испитаника. Методама дескриптивне статистике утврђено је да је средња вредност прве испитане групе, са *candle-wax* променама, $11,8 \pm 2,0$, а друге, са *white dot* феноменом, $5,8 \pm 4,2$. Студентовим *t*-тестом независних узорака утврђено је да постоји статистички значајна разлика између две посматране групе испитаника ($p=0,02$).

Прва група испитаника, с васкулитисом ретине и пратећим *candle-wax* променама, имала је просечну видну оштрину $0,5 \pm 0,4$ (распон $0,0-0,8$) према Снеленовим таблицама. Средња вредност видне оштрине испитаника друге групе, са *white dot* феноменом хориоретиналних лезија, била је $0,8 \pm 0,4$ (распон $0,1-1,0$). Тестом ANOVA утврђено је статистички значајна разлика између група у погледу овог параметра ($p=0,033$). Графикон 1 приказује значајну разлику између средњих вредности видне оштрине прве и друге групе болесника. У другој групи забележена је осетно већа видна оштрина у односу на прву групу, што се могло и очекивати с обзиром на целокупну клиничку слику болесника.



Графикон 1. Просечне вредности видне оштрине
Graph 1. Mean of visual acuity

ДИСКУСИЈА

Анализа болесника с променама на оку код претпостављене окуларне саркоидозе показала је да већина њих има добру видну оштрину и не захтева лечење, већ само клиничко надгледање током шест месеци (87%).

Грануломатозни предњи увеитис, задњи увеитис с променама у виду васкулитиса с пратећим *candle-wax* феноменом и *white dot* синдромом најчешћи су, мада не патогномонични, знаци за саркоидозу ока. Васкулитис ретине, такође један од водећих знакова, преважно захвата вене крајње периферије између екватора и оре серате, као и јукстамакуларну регију [8].

Промене на задњем сегменту у виду беличастих тачкастих лезија забележене су код 50% испитаника. И код других аутора ове промене су описиване на два начина [9]. Уочене су као *candle-wax* (капи свеће) које прате сегментни или нодуларни васкулитис ретине и витритис и имају гору видну прогнозу у односу на други групу болесника са променама у виду хориоретиналних лезија – тзв. *white dot* синдром ($p=0,033$). Видна оштрина у првој групи испитаника је била гора због запаљења ретине. Последица запаљења ретине и васкулитиса је цистоидни едем макуле (СМЕ). У овој групи су све компликације, укључујући и СМЕ, биле статистички значајно чешће ($p=0,02$) [10]. Дијагностиковани васкулитис ретине, СМЕ и постојање исхемије утврђене флуоресценцијом ангиографијом били су важна импликација за увођење терапијског протокола, посебно зато што је лечење различито [11]. Ласерска фотокоагулација је такође била индикована у овој групи болесника. Имуносупресивна терапија коришћена је код болесника где није било побољшања клиничке слике након примене системске кортикостероидне терапије, посебно код оних где је обољење захватило оба ока.

Други тип беличастих тачкастих лезија се налази у нивоу хороидеа и представља синдром белих тачака (*white dot*). Егзацербација овога типа грануломатозног увеитиса је удружена с нодулима дужице и ретине. Медикаментна терапија и лечење овог типа увеитиса праћени су потпуним повлачењем промена и нестанком гранулома.

Видна оштрина, зависна од тока увеитиса, била је боља него у првој групи испитаника. Број и учесталост компликација били су статистички значајно мањи у овој групи болесника.

Билатерални облици саркоидозе ока, посебно у акутној фази, повољно реагују на системску примену кортикостероидне терапије. Болесницима који су рефрактерни на кортикостероиде или их не подносе у терапију се уводи метотрексат (16,6%). Он има одложено дејство и захтева 3–6 недеља примене кортикостероида ради сузбијања запаљења. Израда хемограма и хепатограма је потребна пре примене терапије и на 1–4 недеље током лечења.

ЗАКЉУЧАК

Дијагноза претпостављене саркоидозе ока, за разлику од дефинитивне саркоидозе ока, подразумева да су

(ако биопсија није урађена) поред типичне клиничке слике увеитиса дијагностиковане и увећане хиларне лимфне жлезде. Дијагноза могуће и вероватне саркоидозе, поред елементарне клиничке слике, обухвата лабораторијске анализе и испитивања.

Најчешћи елементи клиничке слике саркоидозе ока су грануломатозни предњи и задњи увеитис и/или васкулитис. Задњи увеитис је био праћен беличастим тачкастим променама у два клиничка облика која су

се међусобно статистички значајно разликовала по видној оштрини и тежини клиничке слике, односно компликацијама. Статистички значајне разлике у видној оштрини две посматране групе болесника биле су последица васкулитиса у групи са *candle-wax* феноменом, који прати васкулитис ретине и има за последицу *СМЕ* и смањење видне оштрине. Код испитаника те групе чешће су дијагностиковани катаракта и глауком, који такође утичу на смањење оштрине вида.

ЛИТЕРАТУРА

1. Foster S, Vitale A. Diagnosis and treatment of uveitis. In: Panagiota S, Foster S, editors. Sarcoidosis. Philadelphia: W.B. Saunders; 2002. p.710-25.
2. Herbot CP, Rao NA, Mochizuki M. International criteria for diagnosis of ocular sarcoidosis: results of the first International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOC). Ocul Immunol Inflamm. 2009; 17(3): 160-9.
3. Clement DS, Postma G, Rothova A, Grutters JC, Prokop M, De Jong P. Intraocular sarcoidosis: association of clinical characteristics of uveitis with positive chest high-resolution computed tomography findings. Br J Ophthalmol. 2010; 94(2):219-22.
4. Mezaiane HS, Al-Muammar A, Kangave D, Abu el-Asrar AM. Clinical and optical coherence tomographic findings and outcome of treatment in patients with presumed tuberculous uveitis. Int Ophthalmol. 2008; 28(6):413-23.
5. Edelsten C, Stanford MR, Graham EM. Serpiginous choroiditis: an unusual presentation of ocular sarcoidosis. Br J Ophthalmol. 1994; 78:70-1.
6. Paović J, Paović P, Vukosavljević M. Clinical and immunological features of retinal vasculitis in systemic diseases. Vojnosanit Pregl. 2009; 66(12):961-5.
7. Kiyotake R, Okinami S, Soma M, Hirata A, Ishigooka H, Kita M, et al. Evaluation of revised diagnosis criteria for sarcoidosis. Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 2010; 114(8):678-82.
8. Abad S, Meyersonier V, Allali J, Gouya H, Giraudet AL, Monet D. Association of peripheral multifocal choroiditis with sarcoidosis: a study of thirty-seven patients. Arthritis care Res. 2004; 51(6): 974-82.
9. Cowan CL Jr. Review for disease of the year: differential diagnosis of ocular sarcoidosis. Ocul Immunol Inflamm. 2010; 18(6):442-51.
10. Miserocchi E, Modorati G, Di Matteo F, Galli L, Rama P, Bandello F. Visual outcome in ocular sarcoidosis: retrospective evaluation of risk factors. Eur J Ophthalmol. 2011; 21(6):802-10.
11. Forster DJ. General approach to the uveitis patient and treatment strategies. In: Yanoff M, Duker JS, editors. Ophthalmology. Philadelphia: Mosby; 2009. p.783-8.

Clinical Profile of Presumed and Definitive Ocular Sarcoidosis

Svetlana Jovanović^{1,2}, Gordana Zlatanović^{3,4}, Zorica Jovanović⁵, Filip Radotić²

¹Eye Clinic, Clinical Center Kragujevac, Kragujevac, Serbia;

²Faculty of Medicine, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia;

³Eye Clinic, Clinical Center, Niš, Serbia;

⁴Faculty of Medicine, University of Niš, Niš, Serbia;

⁵Department of Pathophysiology, Faculty of Medicine, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

SUMMARY

Introduction Sarcoidosis is an antigen-mediated disease of unknown cause defined by granulomatous inflammation of different organs.

Objective The aim of this study was to analyze the clinical picture in 26 patients with a definitive and presumed ocular sarcoidosis.

Methods The following tests were conducted: angiotensin-converting enzyme, tuberculin skin test, liver enzymes and calcium in urine and serum. Enlarged hilar lymph glands were diagnosed using X-ray tomography or computed tomography of the mediastinum. A biopsy of lymph glands was performed either transbronchially or transmediastinally. Ophthalmic examination included biomicroscopic examination, intraocular pressure measurement, photofundus, fluorescein angiography, optical coherence tomography and computerized perimetry.

Results The average follow-up period of the disease was 6.1 years. The average age was 52.0 years. There were 62.5% female

patients, with bilateral incidence of 69.2%. The clinical picture included: panuveitis (in 30.8% of patients), anterior uveitis (26.9%), posterior uveitis (26.9%), intermediate uveitis (7.7%) and vitritis (in 7.7%). The following complications were observed: cataract (in 34.6% of patients), cystoid macular edema (23.1%), glaucoma (15.4%), macroaneurysms (15.4%), neovascularization (7.7%) and band keratopathy (3.8%). There was a statistically significant difference in the visual acuity ($p=0.033$) and severity of clinical symptoms ($p=0.02$) between the groups of patients with retinal vasculitis associated with "candle-wax" phenomenon and the group of patients with multiple chorioretinal lesions – "white dot" syndrome.

Conclusion To our consideration, the differences observed between the two groups are the result of retinal vasculitis and subsequent macular edema, which is significantly more frequent in the group with "candle-wax" phenomenon.

Keywords: sarcoidosis; vasculitis; candle-wax; white dot