



Presumed Oküler Histoplazmozis Sendromuna Bağlı Persistan Koroidal Neovaskülarizasyon Tedavisinde Çoklu Ranibizumab Enjeksiyonu

Multiple Intravitreal Ranibizumab Injections for Persistent Choroidal Neovascularization Associated with Presumed Ocular Histoplasmosis Syndrome

Turgut Yılmaz, Seyhan Dikci, Oğuzhan Genç, Kayhan Mutlu

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Öz

Presumed oküler histoplazmozis sendromu (POHS), fundusta orta perifer veya maküla yerleşimli küçük, yuvarlak, atrofik, ayrık, (zımba deliği) koryoretinal lezyonlar (histo spotları), peripapiller skar, koroid neovaskülarizasyonu (KNV), ön üveit ve vitritis yokluğu ile karakterize bir klinik antitedir. Tanı, tipik klinik bulgular yanında *Histoplasma kapsulatum*'un endemik olduğu bir bölgede yaşama, ya da pozitif histoplazmin deri testi ile konulur. Tanı sırasında aktif sistemik hastalık bulunmaz. Görme kaybı genellikle POHS'nin iyi bilinen bir komplikasyonu olan maküler KNV ve diskiform skar gelişimine bağlıdır. Tedavisiz olgularda prognoz oldukça kötüdür. Tedavide; submaküler cerrahi, radyasyon, steroid, fotodinamik tedavi ve son zamanlarda intravitreal anti-vasküler endotelial growth faktör enjeksiyonu seçenekler arasındadır. Bu yazıda, POHS'ye ikincil persistan jukstafoveal KNV gelişen ve multiple intravitreal ranibizumab (Lucentis®, Novartis) enjeksiyonu ile tedavi edilen, miyopik orta yaşlı kadın bir hasta sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Koroidal neovaskülarizasyon, histoplazmozis, intravitreal enjeksiyon, ranibizumab

Abstract

Presumed ocular histoplasmosis syndrome (POHS) is a clinical entity that is characterized by small, round, discrete, macular or mid peripheral atrophic (punched out) chorioretinal lesions (histo spots), peripapillary scarring, choroidal neovascularization (CNV), and the absence of anterior uveitis and vitritis. Diagnosis of this disorder is based upon characteristic clinical findings and a positive histoplasmin skin test or residence in an endemic region for *Histoplasma capsulatum*. There is no active systemic disease during diagnosis of POHS. Disciform scarring and macular CNV secondary to POHS is a well-known complication which leads to loss of visual acuity or visual disturbance. Without therapy, the visual prognosis in these patients is unfavorable. Submacular surgery, radiation, steroids, photodynamic therapy, and most recently anti-vascular endothelial growth factor therapy are current therapeutic options for this condition. We report a case with persistent CNV secondary to POHS in a middle-aged woman with moderate myopia and the clinical course of treatment with multiple intravitreal ranibizumab (Lucentis®, Novartis) injections.

Keywords: Choroidal neovascularization, histoplasmosis, intravitreal injection, ranibizumab

Giriş

Presumed oküler histoplazmozis sendromu (POHS) ilk kez 1959'da Woods ve Wahlen¹ tarafından pozitif histoplazmin deri testi olan hastalarda periferik koryoretinal skar ve hemorajik maküler diskiform lezyon olarak tanımlanmıştır. Günümüzde ise POHS; histo spotları denilen orta perifer yerleşimli küçük, yuvarlak, birbirinden ayrık (zımba deliği) atrofik koryoretinal lezyonlar, peripapiller skar ve koroid neovaskülarizasyonu (KNV) ile karakterize bir antite olarak kabul edilmektedir.² Bu olgularda ön segment ve vitreus enflamasyonuna rastlanmaz. Tanı, tipik

klinik bulgular yanında, pozitif histoplazmin deri testi veya *Histoplasma kapsulatum*'un endemik olduğu bir bölgede yaşama gibi bu patojenle karşılaşma öyküsünün bulunmasıyla konulmaktadır.³ Maruziyet sonrası erken dönemde pozitifleşip kişinin yaşamı boyunca pozitif kalan histoplazmin deri testinin kanıtlanmamış olsa bile latent haldeki oküler hastalığı aktive etme ihtimali de bulunduğundan günümüzde genellikle kullanılmamaktadır.³ POHS'den şüphelenilen bir olguda nadiren *H. kapsulatum* izole veya kültüre edilebilmesine rağmen tipik klinik bulguları olan olguların bu mantarla enfekte olduğu kabul edilir.⁴

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Seyhan Dikci, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye
Tel.: +90 505 795 00 31 E-posta: seyhandikci@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 12.04.2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 16.06.2015

©Telif Hakkı 2017 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

POHS'ye bağlı görme kaybının en önemli nedeni maküler KNV ve diskiform skar gelişmesidir. Bu olgular tedavisiz kaldığında prognoz oldukça kötüdür.² Tedavi ile gelişecek skar alanı küçültülmeye ve böylelikle skotom boyutunun azaltılmasına çalışılır. Bu yazıda, POHS'ye ikincil persistan KNV gelişen ve multiple intravitreal ranibizumab (Lucentis®, Novartis) enjeksiyonu ile tedavi edilen miyopik, orta yaşlı kadın bir hasta sunuldu.

Olgu Sunumu

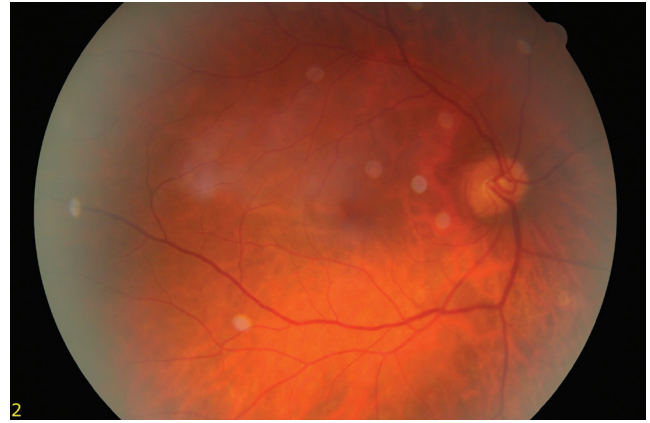
Elli yaşında kadın hasta sol gözünde üç aydır fark ettiği görme azlığı şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Refraksiyon muayenesinde sağ gözde -3,50 (-1,25*135), sol gözde ise -4,00 (-1,00*180) kırma kusuru tespit edildi. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) sağ gözde tam, sol gözde ise 0,6 seviyesindeydi. Her iki gözde ön segment muayenesi ve Goldmann applanasyon tonometrisi ile ölçülen göz içi basıncı (GİB) normaldi. Doksan diyoptri lens ile yapılan göz dibi incelemesinde her iki gözde peripapiller atrofi ile birlikte periferel retinanın tigre olduğu izlendi. Ayrıca sağ gözde eğimli optik disk mevcutken sol gözde makülada KNV ile uyumlu lezyon ile birlikte fundus orta periferinde birkaç adet küçük, birbirinden ayrı, koryoretinal skar olduğu görüldü (Şekil 1 ve 2). Olgunun fundus fluorescein anjiyografi incelemesinde sol gözde jukstafoveal klasik KNV ile uyumlu sızıntı izlendi (Şekil 3). Optik koherens tomografi ile sol gözde KNV'ye bağlı intraretinal ve subretinal sıvı olduğu görüldü (Şekil 4). Detaylı anamnezi alındığında evinde kuş beslediği öğrenilen olguya tipik klinik bulgulara dayanarak POHS tanısı konuldu. KNV'nin tedavisi için intravitreal ranibizumab enjeksiyonu önerildi. Bir buçuk yıllık izlem süresince başlangıçta aylık uygulanan 3 dozu takiben toplam 5 doz ranibizumab (Lucentis®, Novartis) enjeksiyonundan sonra KNV, subretinal skar bırakarak geriledi ve olgunun EİDGK'si sol gözde 0,3 seviyesinde kaldı (Şekil 5).

Tartışma

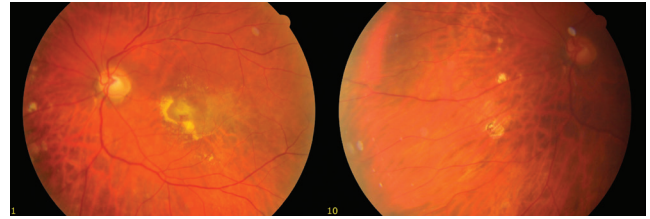
Dimorfik bir fungus olan *Histoplasma capsulatum* genellikle kuşlar ve yarasalarla taşınır. Dünya genelinde yaygın olarak bulunmakla birlikte Amerika gibi bazı bölgelerde endemik olarak bulunur.⁵ Oküler semptomlar genellikle etkenle karşılaştıktan yıllar sonra ortaya çıkar. POHS'ye spesifik, diğer retinopatilerden ayırım sağlayacak ön ve arka segment enflamasyon bulgusu yoktur.⁶ Multifokal koroidit (MFK), patolojisinde koryokapillaris perfüzyon bozukluğu bulunan primer enflamatuvar koryokapillorapatiler olarak adlandırılan bir grup hastalığın içerisinde yer almaktadır.⁷ POHS'nin, klinik ve fundus anjiyografik bulgularını miyopi ile yakın birlikteliği olan MFK'den ayırt etmek zordur. MFK'de olduğu gibi POHS'de de görme kaybı ya da görme bozukluklarına neden olan enflamatuvar KNV sık olarak gelişmektedir.⁷ Ancak MFK'de ön segment ve vitreus enflamasyonu görülebilirken, POHS'de bulunmaz. Ayırıcı tanıda punktat iç koroidopati,

patolojik miyopi, sarkoidoz, tüberküloz ve diğer koryoretinit nedenleri düşünülebilir.³

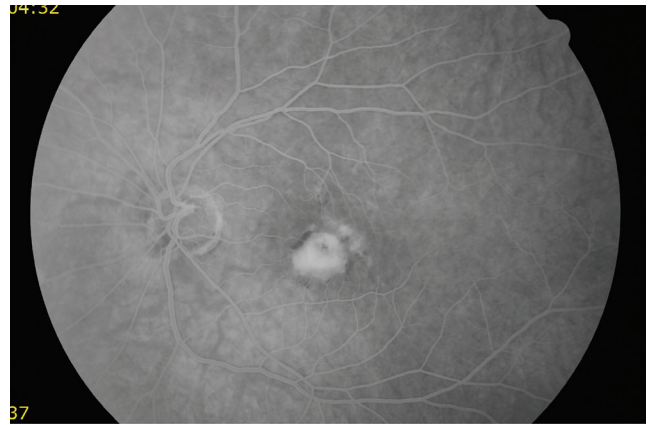
POHS'ye bağlı KNV genellikle ikinci ve beşinci dekatlarda ortaya çıkar ve sıklıkla klasik tipte KNV gelişir.⁸ Hastalık maküla etkileninceye kadar asemptomatik kalır. Etkilenen gözde genellikle KNV'ye bağlı seröz veya hemorajik dekolman sonrası skar gelişimiyle santral görme kaybı görülür. POHS'li hastaların %5'inde diskiform lezyon gelişeceği tahmin edilir ve bunun daha önce atrofik skar bulunan fundus bölgesinden geliştiğini destekleyen bulgular vardır.⁴ Bu bağlamda perimaküler atrofik



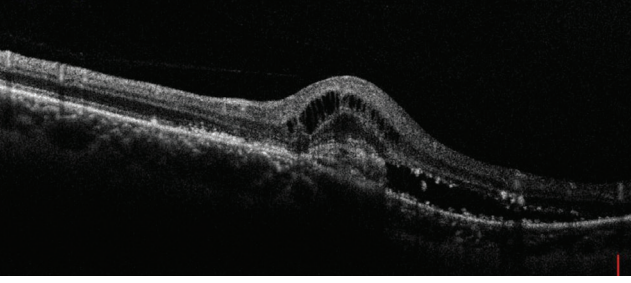
Şekil 1. Sağ gözde tilted optik disk ve tigre retina görülmektedir



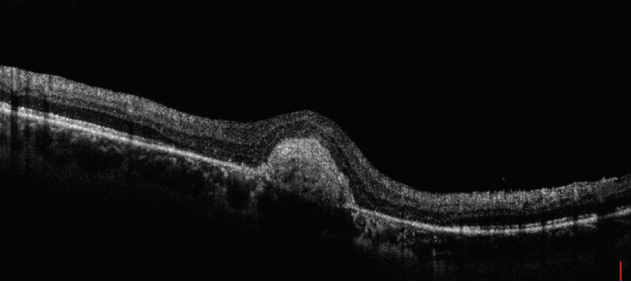
Şekil 2. Sol gözde makülada koroid neovaskülarizasyonu ile uyumlu lezyon ve fundus orta periferinde birkaç adet küçük, ayırık yerleşimli, koryoretinal skar izlenmektedir



Şekil 3. Sol göz fundus fluorescein anjiyografi incelemesi jukstafoveal klasik koroid neovaskülarizasyonu ile uyumlu sızıntıyı göstermektedir



Şekil 4. Optik koherens tomografi incelemesi ile sol gözde koroidal neovaskülarizasyonuna bağlı intraretinal ve subretinal sıvı olduğu görülmektedir



Şekil 5. Tedavi sonrası gelişen subretinal skar optik koherens tomografi ile görülmektedir

skarları olan hastaların bu bölgede lezyonu olmayan olgulara göre diskiform lezyon geliştirme oranlarının 10 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir.⁴ Foveayı etkileyen KNV'li olguların sadece %15'inde 20/40 veya daha iyi görme korunabilmiştir. İkinci gözün etkilenme oranı diğer KNV nedenlerine göre daha düşük olup yıllık %1,5 ile %2 arasındadır.⁴ POHS'li olgularda görsel prognoz oldukça kötü olduğu diskiform maküler hastalığın bilateral gelişme oranı %20'dir.⁴ POHS, ayrıca nadir görülen peripapiller KNV nedenleri arasında yer almaktadır.⁹ Genç yaş, başlangıç GK'nin daha iyi olması, göreceli olarak daha küçük KNV alanı ve diğer gözün etkilenmemiş olması iyi prognoz kriterleridir.³

POHS'nin patofizyolojisi tam olarak anlaşılmadığından güncel tedavi yaklaşımları bu hastalarda önemli bir görme kaybı nedeni olan KNV'ye yöneliktir.⁵ Bu tedaviler arasında lazer fotokoagülasyon, fotodinamik terapi (FDT), lokal ve sistemik kortikosteroidler, radyasyon, submaküler cerrahi, maküla translokasyonu ve en güncel yaklaşım olarak intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) uygulamaları yer almaktadır.^{2,4,5,10,11} Anti-VEGF tedavisi hariç diğer tüm uygulamaların potansiyel kısıtlamaları vardır ve yüksek rekürrens oranlarına sahiptirler.² Enflamatuvar KNV nedenlerine yönelik yapılan araştırmalarda, VEGF'lerin bu tür olgularda KNV gelişimi ve ilerlemesinde katkısı olduğu gösterilmiştir.⁴ POHS'de görülen KNV'nin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, eldeki veriler VEGF gibi anjojenik faktörlerin önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Sonuç olarak anti-VEGF tedavisi bu hastalığın tedavisinde önemli bir role sahip görünmektedir.⁴ Olgu sunumları ve olgu serileri POHS'ye ikincil gelişen KNV tedavisinde anti-VEGF'lerin etkili olduğunu desteklemektedir.^{4,12,13,14}

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu haricindeki nedenlerle KNV'si olan dokuz olgunun POHS olduğu toplam 30 olgunun dahil edildiği, Faz 1 randomize, klinik bir çalışmada KNV tedavisinde ranibizumabın etkinliğini araştırılmış ve ranibizumab'ın bu hastalarda etkili olduğu bildirilmiştir.¹² Nielsen ve ark.¹³ oküler histoplazmozis sendromuna bağlı KNV tedavisinde anti-VEGF'lerin faydalı olduğunu belirtmişler ve bu hastalarda gereken yıllık ortalama intravitreal enjeksiyon sayısını 4,5 olarak saptamışlardır. Son zamanlarda, Ramaiya ve ark.¹⁴ tarafından POHS'ye bağlı KNV tedavisinde FDT ile intravitreal ranibizumab'ın etkinliğini ve güvenilirliğini karşılaştıran bir çalışmada ise FDT grubundaki tüm hastalara kurtarıcı ranibizumab enjeksiyonu yapılması gerektiğini ve ranibizumab grubunda ortalama enjeksiyon sayısının 7,7; FDT grubunda ise ortalama 2,5 olarak saptadıklarını bildirdiler. Her iki grupta hiçbir hastada takip süresince görme kaybı gelişmemişti ve ranibizumab grubunda %80 oranında, FDT grubunda ise %50 oranında bir yıllık takipte 15 harf ve daha fazla görme artışının olduğu görülmüştü. Ramaiya ve ark.¹⁴ bu sonuçlara dayanarak POHS'ye bağlı neovasküler komplikasyonlarda ranibizumabın tek başına ya da FDT ile kombine edilerek etkili bir tedavi seçimi olabileceğini vurgulamışlardır. Bahsedilen bu çalışmaların hiçbirinde tedaviye bağlı ciddi yan etki bildirilmemiştir.^{12,13,14} Bizim olgumuzda da KNV toplam 5 doz intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası subretinal skar bırakarak geriledi.

Sonuç

Ülkemiz *Histoplazma kapsulatum*'un endemik olduğu bölgeler arasında yer almamaktadır ve bu nedenle POHS ülkemizde sık karşılaşılan bir klinik durum değildir. İntravitreal farmakoterapi çeşitli nedenlerle gelişen KNV tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde nadir rastlanan bu olguların tedavisinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi olduğu ve multiple anti-VEGF enjeksiyonlarının gerekebileceği hatırlanmalıdır.

Etik

Hasta Onayı: Hastadan aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışındaki kişilerce değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Turgut Yılmaz, Seyhan Dikci, Oğuzhan Genç, Konsept: Turgut Yılmaz, Seyhan Dikci, Dizayn: Turgut Yılmaz, Seyhan Dikci, Veri Toplama veya İşleme: Seyhan Dikci, Kayhan Mutlu, Analiz veya Yorumlama: Turgut Yılmaz, Seyhan Dikci, Literatür Arama: Seyhan Dikci, Kayhan Mutlu, Yazan: Seyhan Dikci, Turgut Yılmaz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Woods AC, Wahlen HE. The propable role of benign histoplasmosis in the etiology of granulomatous uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1960;49:205-220.
2. Adan A, Navarro M, Casaroli-Marano RP, Ortiz S, Molina JJ. Intravitreal bevacizumab as initial treatment for choroidal neovascularization associated with presumed ocular histoplasmosis syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245:1873-1875.
3. Tsai JH, Smith RE. Ocular Histoplasmosis. In: Albert DM, Miller JW, Azar DT, Blodi BA, eds. *Albert and Jacobiec's Principles and Practice of Ophthalmology* (3rd ed). Saunders Elsevier; North America; 2008:1211-1220.
4. Trevino R, Salvat R. Preventing reactivation of ocular histoplasmosis: guidance for patients at risk. *Optometry.* 2006;77:10-16.
5. Tsai CB, Tan CY, Yang PM, Chang KP. Bevacizumab treatment for choroidal neovascularization in a patient with chorioretinopathy resembling presumed ocular histoplasmosis syndrome. *Taiwan J Ophthalmol.* 2012;2:144-147.
6. Hatef A, Turkcuoglu P, Ibrahim M, Sepah Y, Shulman M, Heo J, Lee JH, Channa R, Khwaja A, Rentiya Z, Shah SM, Do DV, Nguyen QD. Importance of proper diagnosis for management: multifocal choroiditis mimicking ocular histoplasmosis syndrome. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2011;1:55-63.
7. Herbolt CP, Papadia M, Piergiorgio N. Myopia and inflammation. *J Ophthalmic Vis Res.* 2011;6:270-283.
8. Holeykamp NM, Halperin NS, Akduman L, Olk RJ. Ocular Histoplasmosis Syndrome. In: Albert DM, Miller JW, Azar DT, Blodi BA, eds. *Albert and Jacobiec's Principles and Practice of Ophthalmology.* (3rd ed). Saunders Elsevier; North America; 2008:2005-2022.
9. Kurtulmuşoğlu MÖ, Özdek Ş, Gürel G, Hasanreisoglu B. Optik disk ödeme eşlik eden peripapiller koroidal neovasküler membran. *Ret-Vit.* 2008;16:145-148.
10. Rechtman E, Allen VD, Danis RP, Pratt LM, Harris A, Speicher MA. Intravitreal triamcinolone for choroidal neovascularization in ocular histoplasmosis syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:739-741.
11. Özmert E. Koroid Neovasküler Membranlarının Cerrahi Tedavisi. *Ret-Vit.* 2004;12 (Özel Sayı):289-293.
12. Heier JS, Brown D, Ciulla T, Abraham P, Bankert JM, Chong S, Daniel PE Jr, Kim IK. Ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to causes other than age-related macular degeneration: a phase I clinical trial. *Ophthalmology.* 2011;118:111-118.
13. Nielsen JS, Fick TA, Saggau DD, Barnes CH. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for choroidal neovascularization secondary to ocular histoplasmosis syndrome. *Retina.* 2012;32:468-472.
14. Ramaia KJ, Blinder KJ, Ciulla T, Cooper B, Shah GK. Ranibizumab versus photodynamic therapy for presumed ocular histoplasmosis syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2013;44:17-21.