

Akut retina nekrozis – Esetismertetés és irodalmi áttekintés

GÉHL ZSUZSANNA, RESCH MIKLÓS

Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Budapest
(Igazgató: Prof. Dr. Németh János egyetemi tanár)

Célkitűzés: Két akut retina nekrozis (ARN) esetének bemutatása, és az ARN-nel kapcsolatos aktuális információk összefoglalása.

Betegek és módszerek, esetismertetés: Egy 67 éves férfi jobb szemén kialakult ARN esetében az üvegtesti mintából polimeráz láncreakcióval (PCR) varicella zoster vírust, a másik, 29 éves férfi jobb szemén kialakult ARN esetében pedig herpes simplex vírust mutattunk ki.

A betegek egészséges, immunkompetens férfiak voltak. Az intravitreális és szisztémás antivirális kezelés mellett mindkét esetben ismételt műtéti beavatkozásokra volt szükség.

Megbeszélés: Az ARN egészséges emberek szemét érintő egyik legsúlyosabb uveitis forma. A modern molekuláris diagnosztika, korszerű antivirális gyógyszerek és műtéti beavatkozások ellenére is súlyos kimenetelű kórlepletről van szó. A klinikai kép ismerete minden szemorvos számára fontos, lehetővé teszi a korai felismerést és az azonnali intenzív kezelés megkezdését.

Acute retinal necrosis – Case report and literature review

Purpose: To present medical history of two patients with acute retinal necrosis (ARN) and to summarize actual knowledge about ARN.

Methods: Report of two cases. The first patient a 67-year-old male with clinical features of ARN in his right eye, varicella zoster virus was detected from vitreous fluid by polymerase chain reaction (PCR). The second patient a 29-year-old man also with right eye ARN at whom herpes simplex DNA was confirmed by PCR analysis from the vitreous sample. Both patients were immunocompetent, healthy people. Along intravitreal and systemic antiviral therapy, both patients underwent repeated surgical interventions.

Conclusion: ARN is one of the most serious virus related uveitis form of healthy people. Despite of the modern molecular diagnostic technology and the advances of antiviral therapy and surgical techniques it still remains a devastating disease. Every ophthalmologist must be aware of this type of uveitis, which has typical clinical presentation and needs high specific emergency care.

KULCSSZAVAK

akut retina nekrozis, herpes simplex vírus, varicella zoster vírus

KEYWORDS

acute retinal necrosis, herpes simplex virus, varicella zoster virus

BEVEZETÉS

Az akut retina nekrozis (ARN) ritka, általában egészséges, ép immunrendszerű személyek egyik szemén, többnyire varicella zoster vírus (VZV), ritkábban herpes simplex vírus (HSV) által okozott súlyos uveitis forma. A vírus eredetű uveitisek diagnosztikájában hazánkban is elérhetővé vál-

tak a modern molekuláris (PCR-polimeráz láncreakció) technikák, a kórleple felismerése azonban elsősorban klinikai kép alapján történik.

Két beteg bemutatásán keresztül ismertetjük a kórleple diagnosztikáját, kezelését, kórleplefolyását. Célunk felhívni a figyelmet arra, hogy a jellemző klinikai kép és lefolyás alap-

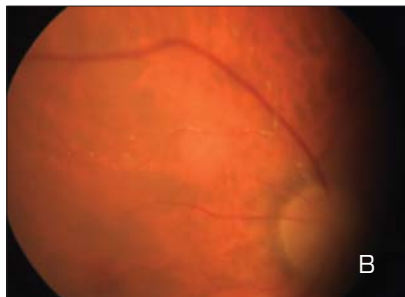
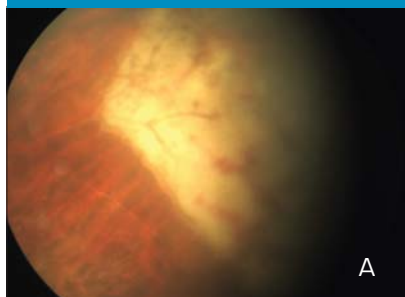
ján minél hamarabb felismerésre kerüljenek az ARN-ben szenvedő betegek, biztosítva így számukra a megfelelő kezelési lehetőségeket.

ESETISMERTETÉS

1. Beteg (1. ábra)

A 67 éves férfi beteg, felvétele előtt egy hónappal jobb szemén látásromlást

1. ábra: 1. Beteg: Varicella zoster vírus (VZV) eredetű ARN szemfenéki képei. A: Retina nekrosis vérzésekkel, akut szakaszban. B: Arteritis, szakaszos behüvelyezettség. C: Gyógyult retinitis, lézergócokkal



észlelt, emiatt más intézetben alacsony dózisú szisztémás szteroidkezelést kapott. Vizsgálata során 0,8/1,0 látóélesség, normális szemnyomás mellett jobb oldalon enyhe elülső uveitist, vitritist és a retina perifériáján fehér foltos területeket észleltünk. ARN gyanúja miatt intravénás aciclovir kezelést indítottunk (3×500 mg), az antivirális kezelés 5. napjától 250 mg majd 1 mg/tskg/nap csökkenő dózisú methylprednisonolt kapott. Egy hét múlva, a fokozódó üvegtesti homályok miatt 0,2 visus mellett a jobb szemén vitrectomiát végeztünk. Az üvegtesti térből mintákat vettünk citológia, mikrobiológia, toxoplasma és herpes vírus DNS-kimutathatóság céljából, az intravitrealis térbe 2

mg/0,05 ml ganciclovirt injektáltunk a szisztémás kezelés folytatása mellett. A 10. naptól az antivirális kezelést száján át famciclovir 3×500 mg-mal folytattuk.

Az üvegtesti mintából végzett herpeszvírus PCR eredménye: HSV:–, VZV:+, 6. EBV: Epstein-Barr vírus:–, 6. CMV: cytomegalovírus:–.

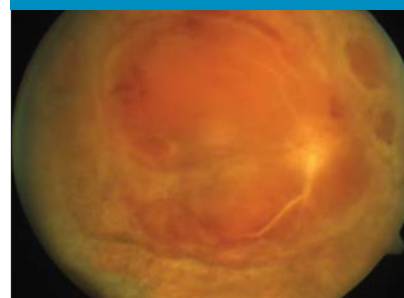
A herpeszszérológia eredménye: HSV: IgG:+, IgM: kétes, IgA:+, VZV: IgG:+, IgM: gyengén +, IgA:–, CMV: IgG:+, IgM:–, HIV:–, Hepatitis B és C:– Chlamydia pneumoniae: IgG erősen +, IgA: +, IgM:–, Mycoplasma pneumoniae: IgG erősen +, IgA gyengén +, IgM:–. Ez friss bakteriális infekciót jelez, ezért azithromycin per os kezelést is kapott. A vitrectomiát követő 3. napon lézer-cerclage-t végeztünk, ezen belül fekvő retinát és cisztoid maculadémát észleltünk, a visus jobb szemén 0,5 volt. Követése során a szürke hályog progresszív, a famciclovirt a beteg rendszertelenül szedte, majd elhagyta a szteroiddal együtt, maculadéma miatt parabulbaris szteroidot kapott. A vitrectomiát követő 5 hónap múlva a heg mellet szakadást észleltünk a centrális látóhártya leválásával. Ekkor phacoemulsificatiót végeztünk PCL-beültetéssel, majd vitrectomia során a lézer-cerclage-t centrálisabban megismételtük, az üvegtesti teret szilikonolajjal töltöttük fel. Jelenleg jobb szemén 12 hónappal az első észlelés után korrekcióval a visus 0,2, a maculában cisztoid ödéma mutatható ki.

A három hónappal később elvégzett vérvizsgálatok során a HSV IgG, IgM és IgA is pozitív, VZV: IgG:+, IgM kétes, IgA:–. Megjegyezzük, hogy a második vitrectomia során vett üvegtesti mintából már nem lehetett a VZV-t kimutatni.

2. Beteg (2. ábra)

A 29 éves férfi beteg felvétele előtt két és fél héttel jobb szemén hirtelen megromlott a látása. Panasza miatt először más intézetben járt, ahol panuveitist miatt szisztémás szteroid és antibiotikum-kezelést kapott, azonban a jobb szem gyulladására fokozódott, látóélessége felvétel napján kml/1,0 volt. Vizsgálata során a cornea stromában homályt, hátlapon precipitatumokat, csarnokban sejteket, masszív üvegtesti

2. ábra: 2. Beteg: Herpes simplex vírus (HSV) eredetű akut retina nekrosis (ARN) szemfenéki képe. Körkörös retina nekrosis zsugorodó gyulladásos izzadmánnyal, gyulladásos kötegek, látóideg-gyulladás és vasculitis, az erek mentén vérzések



infiltrátumot, kötegeket észleltünk. A szemfenéken feltűntek a perifériás nekrotikus retinaterületek, centrum felé konfluáló sárgás-fehér izzadmány volt látható körkörösen. Ultrahanggal az üvegtesti membránrendszer mellett lapos perifériás látóhártya-leválás igazolódott. A klinikai kép felvetette a vírus eredetű retina nekrosis lehetőségét.

Másnap vitrectomiát végeztünk, ennek során az üvegtesti mintából citológia, mikrobiológia, toxoplasma és vírus DNS kimutatásra mintavétel történt, az intravitrealis térbe 2 mg/0,05 ml ganciclovirt injektáltunk. Intravénásan 3×500 mg aciclovir iv., ennek 5. napjától methylprednisonon iv. 250 mg, majd 1 mg/tskg/nap indítottunk. Az üvegtesti mintavétel HSV 1,2 PCR:+, VZV, EBV, CMV:– igazolt. A szerológia vizsgálatok eredménye: HSV IgG:+, IgM és IgA:–, VZV: IgG:+, IgM és IgA negatív. EBV: IgG:+, IgM:– CMV: IgG és IgM:– volt. Chlamydia pneumoniae és Mycoplasma pneumoniae IgG, IgM és IgA:–. HIV:–, Hepatitis B és C:– vonatkozásában eltérést nem tapasztaltunk.

A vitrectomiát követő 1 hónap múlva a jobb oldali duzzadó lencse leszívását végeztük el. Az ekkor vett csarnokvíz-mintából a HSV még kimutatható volt. Ezt követő kontrollvizsgálatokon jobb szeme fényérzés nélkülivé vált, a látóhártya perifériásan levált.

Mindkét beteg általános állapotát tekintve egészséges volt.

MEGBESZÉLÉS

A herpeszvírusok által okozott gyulladások egy speciális, egyben súlyos kimenetelű formája az akut retina nekrozis (ARN). Klinikai képét először 1971-ben írta le *Urayama* japán betegeken (9). A humán herpeszvírus (HHV) család a DNS-vírusok közé tartozik. Tagjai közül a HHV-1 és HHV-2 (HSV 1 és 2) a HHV-3 (VZV) és HHV-5 (CMV: cytomegalovírus) kóroki szerepe szemészeti megbetegedésekben jól ismert. A HHV-4 (EBV: *Epstein-Barr*-vírus) etiológiai szerepe egyelőre sem az ARN-ben sem az egyéb uveitis formában nem bizonyított. A vírusok a gazdaszervezet immunstátusa és egyéb predisponáló tényezők alapján számos szemészeti megbetegedést okozhatnak részben az érintett szövetekben történő víruszaporodás, részben immunmechanizmusok révén.

Az ARN az esetek túlnyomó többségében ép immunrendszerű személyeken alakul ki, bár előzetes infekció, amely az immunrendszert átmenetileg gyengítheti, gyakran szerepel az anamnézisben. Feltételezhető az immunrendszer szubklinikai elváltozása, a celluláris immunrendszer alulműködésével és a humorális rendszer reaktív túlműködésével, amely utóbbi a vírus-antitest kapcsolódáson keresztül járulhat hozzá az erek elzáródásához (3). A kiváltó kórokozók leggyakrabban a VZV és HSV. A betegség előfordulását tekintve két életkori csúcs ismert: 30 év körül a HSV, 50 év körül a VZV eredet a valószínű (14). Az ARN esetében vírusreaktiváció, a retinában megjelenő élő vírus okozza a gyulladást, ugyanakkor a vírus által kiváltott másodlagos immunreakciók szerepe sem elhanyagolható (9).

Egyes humán leukocita antigének (HLA CDQw7, Bw62, DR4) ARN betegeken megfigyelt gyakori előfordulása miatt a genetikai predispozíciónak is szerepe lehet a fokozott immunválasz kialakulásában (5).

A kórkép egyoldali, de a másik szem is érintett lehet az esetek kb. 75%-ában. Az antivirális kezelés ezt az arányt 35%-ra csökkenti, tehát az

antivirális kezeléssel az esetek jelentős százalékában megelőzhető a másik szem érintettsége (10).

A szemfenéki képre jellemző a retina periférián körben megjelenő fehérré, krémszínű, kezdetben foltos, később összefolyó gyulladás. Ezen a területen – ahogy a betegség neve is tükrözi – a retina igen gyorsan nekrotizál, elhal a gyulladt kiserék elzáródása miatt. A retinális vasculitist az erek mentén kialakuló tócsás vérzések tarkítják. A gyulladás az egész szemgolyót érintheti: elülső uveitis (gyakran granulomatosus, szalonnás precipitátumokkal, iris nodulussal), vitritis, látóideg-gyulladás is kíséri, estenként episcleritis, scleritis is kialakulhat. Gyakori panasz a szemkörüli fájdalom említése.

A klinikai kép rendkívül jellemző, 1994-ben az Amerikai Uveitis Társaság által leírt diagnosztikus kritériumok is kizárólag klinikai tüneteket és a kórlefolyást veszik figyelembe a diagnózis felállításában (6). Ezek a tünetek pontokba szedve:

- egy vagy több éles szélű nekrotikus retina góc a nagyér-árkádokon kívül,
- kezelés nélkül gyors, körkörös terjedés,
- occlusiv vasculitis,
- kifejezett gyulladásos reakció az elülső csarnokban és üvegtestben.

Az következő tünetek alátámaszthatják a diagnózist, de jelenlétük nem kötelező: nervus opticus atrófia, scleritis, fájdalom.

A fenti kritériumok teljesülése nélkül is okozhat a HSV és VZV hátulso uveitist, ezekben az enyhébb formákban nem alakul ki retina nekrozis, esetenként a vasculitis is hiányzik (13).

Bár a diagnózis felállítása elsősorban a klinikai kép alapján történik, a víruskimutatás nemcsak a diagnózis megerősítéséhez szükséges, hanem a kezelés szempontjából is fontos, mivel a két leggyakoribb kórokozó esetén a prognózis és az alkalmazott kezelés is némiképp eltér egymástól. Miután a populáció átfertőzöttsége mind a HSV mind a VZV-val igen magas, a vérből történő antitest-kimutatás (IgG-érték pozitivitása) önmagában nem informatív. Definitív diag-

nózt a vírus DNS csarnokvízből, illetve üvegtestből történő kimutatása – PCR technikával – adhat. A teszt magas szenzitivitással és specificitással bír (11).

Amennyiben lehetőség van a csarnokvízből történő antitest-kimutatásra, az itt mért, illetve a vérben mért antitest-titerekkel a *Goldmann-Witmer*-koefficiens alapján kiszámítható a szem belüli antitest produkció.

Atípusos esetben diagnosztikus vitrectomia elvégzése javasolt: citológia, toxoplasma PCR, mikrobiológiai vizsgálatok céljából. A rutin laborvizsgálatok elvégzése során a betegeknél el kell végezni a HIV-szűrést is. Kísérő fejfájás esetén encephalitis kizárása, koponya MRI-vizsgálat szükséges.

Az ARN kezelése

Randomizált, kontrollált tanulmányok hiányában nem áll rendelkezésre kezelési protokoll, a nagy intézetek rutinja között így lehet némi eltérés, az alapgondolat azonban ugyanaz. A kórkép „sürgősségi ellátás”-t igényel.

Klinikai kép alapján intravénás antivirális kezelés javasolt 10 mg/tskg aciclovir napi 3× adagban 7-10 napig, majd az antivirális kezelést per os folytatni napi 5×800 mg aciclovirral 3-6 hónapig. Kezelésre rezisztens esetekben, illetve VZV kimutatása esetén valaciclovir (3×1000 mg), illetve famciclovir (3×500 mg) kezelés ajánlott (utóbbi Magyarországon is elérhető).

A vírusellenes kezelés mellett a gyulladásos reakció csökkentése is fontos, ezért az aciclovir kezelés 2-3. napja után szteroidot is kaphat a beteg. Ugyanakkor szteroidot önállóan nem szabad adni a vírusreplikációt gátló celluláris immunrendszer deprimálása miatt. Az önmagában alkalmazott szisztémás szteroidkezelés a szem számára végzetes lehet. A kiserék elzáródásának megakadályozása céljából adott trombocitaaggregációt gátló szereknek nincs várható terápiás hatása (2).

A szisztémásan adott vírusellenes szereket ki lehet egészíteni intravitrealisan adott ganciclovir (2 mg/

0,05 ml) vagy foscarnet (2,4 mg/ 0,1 ml) adásával (8, 14).

Vitrektomia végzendő a látóhártya-leválás esetében, diagnosztikus célból hamarabb is szükség lehet rá. A korán elvégzett vitrektomia csökkenti a látóhártya-leválás veszélyét, de a végső látóélességet nem befolyásolja érdemben. Valószínűbb, hogy inkább az iszkémiás retina és látóideg-károsodások határozzák meg a kimenetel (4). ARN esetében bedomborító műtétet nem javasolnak (1).

Prognózisát tekintve, még az idejében felismert és megfelelően kezelt betegek esetében is rosszak a kilátások. Általában a gyenge végső látóélesség okai: látóhártya-leválás, látóideg-károsodás, macula iszkémia. A látóhártya-leválás a nekrotikus retinaterületek mentán kialakuló szakadások miatt leggyakrabban rhegmatogén, néha trakciós jellegű. Javasolt preventív lézerkezelést végezni a nekrotikus területek mögött körkörös, konfluáló techniká-

val, ez a látóhártya-leválás esélyét 35%-ra csökkentheti (7), bár léteznek ezzel ellentétes vélemények is (12). A 12. hónap után észlelt látóélesség 0,1 alatti a HSV-ARN esetek 35%-ában, a VZV-ARN esetek 60%-ában (14).

Differenciáldiagnosztika

A progresszív külső retina nekrosis (PORN) kórokozója szintén a VZV, ritkán HSV, de míg az ARN normál immunstátus mellett alakul ki, és a retina perifériáját érinti, addig a PORN leginkább HIV-pozitív betegeknél, súlyosan károsodott immunrendszer mellett, a hátsó póluson kezdődik. Az immunrendszer „hiánya” miatt nincsenek gyulladásos jelek sem az elülső csarnokban, sem az üvegtestben.

Cytomegalovírus igen ritkán szerepelhet ARN kórokozójaként, retinitist jellemzően HIV-pozitív betegeken okoz. Hasonló klinikai képpel járhat, ezért mindig differenciál-

diagnosztikai jelentőséggel bír a bakteriális illetve gombás endophthalmitis, szifilisz, Toxoplasma eredetű uveitis, Behcet-kór, sarcoidosis és intraocularis lymphoma elkülönítése.

KÖVETKEZTETÉSEK

Nem ismert, hogy a gyakori herpeszvírus-fertőzöttség ellenére miért alakul ki az emberek kis százalékában ARN. A szervezetben nyugvó vírus reaktivációját segítheti a gazdaszervezet immunrendszerét átmenetileg gyengítő behatás.

Eseteink rámutatnak, hogy uveitiseknél fontos az etiológia tisztázása, a fertőzőes eredet lehetőség szerinti kizárása, mert a helyes diagnózis hiányában, antivirális védelem nélkül adott szisztémás immunszuppresszív (szteroid) kezelés nagyban ronthatja a további kezelés eredményességét.

IRODALOM

1. Blumenkranz M, Clarkson J, Culbertson WW, et al. Visual results and complications after retinal reattachment in the acute retinal necrosis syndrome. The influence of operative technique. *Retina* 1989; 9 (3): 170–174.
2. Gandorfer A, Thureau S. Acute retinal necrosis. *Ophthalmology* 2009; 106: 751–760.
3. Herbort CP. The spectrum of ocular herpetic disease. In: Moorfilelds Eye Hospital Uveitis course and symposium Course Book 2004.
4. Hillenkamp J, Nölle B, Bruns C, et al. Acute Retinal Necrosis: Clinical Features, Early Vitrectomy, and Outcomes. *Ophthalmology* 2009; 116: 1971–C1975.
5. Holland GN, Cornell PJ, Park MS, et al. An association between acute retinal necrosis syndrome and HLA-DQw7 and phenotype Bw62, DR4. *Am J Ophthalmol* 1989; 108: 370–374.
6. Holland GN. and Executive Committee of the American Uveitis Society: Standard diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 663–667.
7. Lau CH, Missotten T, Salzmann J, et al. Acute retinal necrosis. Features, management, and outcomes. *Ophthalmology* 2007; 114 (4): 756–762.
8. Luu KKM, Scott IU, Chaudhry NA, et al. Intravitreal Antiviral Injections as Adjunctive Therapy in the Management of immunocompetent Patients With Necrotizing Herpetic Retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 81–C813.
9. Whitcup SM. Acute Retinal Necrosis and Progressive Outer Retinal Necrosis. In: Nussenblatt RB, Whitcup SM, editors. *Uveitis. Fundamentals and clinical practice*. 4th ed. Elsevier; 2010.
10. Palay DA, Sternberg P, Davis J, et al. Decrease in the risk of bilateral acute retinal necrosis by acyclovir therapy. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 250–C255.
11. Rothova A, de Boer JH, Ten Dam-van Loon NH, et al. Usefulness of aqueous humor analysis for the diagnosis of posterior uveitis. *Ophthalmology* 2008; 115: 306–311.
12. Tibbetts MD, Shah CP, Young LH, et al. Treatment of Acute Retinal Necrosis. *Ophthalmology* 2010; 117: 818–C824.
13. Wensing B, de Groot-Mijnes JD, Rothova A. Necrotizing and Nonnecrotizing Variants of Herpetic Uveitis With Posterior Segment Involvement. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 403–408.
14. Wong R, Pavesio CE, Laidlaw DAH, et al. Acute Retinal necrosis. The Effects of Intravitreal Foscarnet and Virus Type on Outcome. *Ophthalmology* 2010; 117: 556–C560.