

# Sistemik Lupus Eritematosus ve Hemodializ Hastasında Gelişen Santral Retinal Ven Tıkanıklığının Bevacizumab ile Tedavisi\*

## Treatment of Central Retinal Vein Occlusion in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus and Hemodialysis by Bevacizumab

Dilek GÜVEN<sup>1</sup>, Ayşegül MAVİ<sup>2</sup>, Pınar AKARSU<sup>2</sup>, Cemile ÜÇGÜL ATILGAN<sup>3</sup>

### ÖZ

Bu çalışmada 10 yıldır sistemik lupus eritematozus tanısı olan ve kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodializ gören 40 yaşındaki bayan hastada gelişen santral retinal ven tıkanıklığı ve intravitreal bevacizumab ile tedavisi sunulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Sistemik lupus eritematosus, retina ven tıkanıklığı, bevacizumab, floresein anjiyografi.

### ABSTRACT

This study reports development of central retinal vein occlusion and its treatment using intravitreal bevacizumab in a 40 year-old female patient who was diagnosed as systemic lupus erythematosus for 10 years and was under hemodialysis.

**Key Words:** Systemic lupus erythematosus, retinal vein occlusion, bevacizumab, fluorescein angiography.

### GİRİŞ

Sistemik lupus eritematozusun (SLE) göz bulguları hastalığın ilk belirtisi olabilir ve görmeyi tehdit edecek kadar ciddi olabilir. Hastalığın seyri değişkendir, ataklar arasında remisyonlar görülür. Göz ve görme sisteminin hemen her bölümü enflamatuar ve trombotik olaydan etkilenebilir: optik nevrit, iskemik optik nöropati, sklerit, episklerit, ön üveit, kuru göz, vazo-oklusif hastalık, proliferatif retinopati.<sup>1,2</sup>

Hafif lupus retinopatisinde; pamuk atığı eksüdalar, perivasküler sert eksüdalar, retinal hemorajiler ve vasküler tortuosite izlenir.<sup>3</sup> Orta şiddette olanda; fokal veya jeneralize arteriolar daralma tabloya eklenir. Ağır formunda önceki evre bulgularına ek olarak retinal arteriolar tıkanıklık, retinal enfarkt alanlarıyla vazoklusif retinopati veya retinal vaskülit izlenir.<sup>2</sup> Proliferatif değişiklikler vitre hemorajisi, retinal traksiyon ve retina dekolmanını getirir. Diğer bulgular, santral ve/veya dal retinal ven tıkanıklığı, santral ve/veya dal arteriolar tıkanıklığı, pigmenter değişiklikler, koroidal hastalığa sekonder eksüdatif retina dekolmanıdır. Klinik olarak tespit edilemeyen koroid bulguları fundus floresein anjiyografi (FA) veya indosiyanın yeşili (İSY) anjiyografi ile görülür.<sup>2</sup> Bunlar; tek veya çoklu retina dekolmanından sızıntı, koroid dekolmanı, koroid neovasküler membran oluşumu ve koroid iskemisidir. Retinal hastalığın esas tedavisi sistemik immünsüpresyondur ancak laser tedavisi de iskemi ve proliferatif değişiklikler için uygulanır.<sup>2</sup> Vazooklusif hastalık varlığında antifosfolipid antikor varlığı sık görülür, düşük doz asetil salisilat önerilebilir.

Bu çalışmada SLE ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) zemininde gelişen bir santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) olgusu değerlendirilmiştir.

\* Bu çalışma TOD 45. TOD Ulusal Kongresi'nde sunulmuştur.

- 1- M.D. Associate Professor, Şişli Etfal Training and Research Hospital, 1<sup>st</sup> Eye Clinic, İstanbul/TURKEY  
GÜVEN D., dkguven@hotmail.com
- 2- M.D., Şişli Etfal Training and Research Hospital, 1<sup>st</sup> Eye Clinic, İstanbul/TURKEY  
MAVİ A., dramavi85@hotmail.com  
AKARSU P., akarsupinar@yahoo.com
- 3- M.D., Cihanbeyli State Hospital Eye Clinic, Cihanbeyli/KONYA  
ÜÇGÜL ATILGAN C., cemileucgul@gmail.com

Geliş Tarihi - Received: 11.10.2011  
Kabul Tarihi - Accepted: 05.12.2011  
Ret-Vit 2012;20:70-73

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D. Associate Professor,  
Dilek GÜVEN  
Şişli Etfal Training and Research Hospital, 1<sup>st</sup> Eye Clinic, İstanbul/TURKEY  
Phone: +90 212 373 50 00  
E-Mail: dkguven@hotmail.com

## GİRİŞ

On yıldır SLE olup KBY nedeniyle hemodialize giren 40 yaşındaki bayan hasta günde 20 mg prednizolon, 1x1 azatiopirin, 200 mg hidroklorokin ve haftada bir subkütan darbepoetin alfa ile anemi tedavisi altında iken sol gözde az görme nedeniyle başvurdu. Hastanın yapılmış olan tetkiklerinde protein C ve protein S normal sınırlardaydı, lupus antikoagülan ve antikardiolipin antikorları negatifti.

Üç ay önce başka bir merkezde çekilen FA solda venöz dolgunluk, yumuşak eksüda yama tarzı serpme hemorajiler, optik diskte erken safhada hiperfloresans mevcuttu. İskemi, makula ödemi yoktu, venöz staz görünümü izleniyordu.

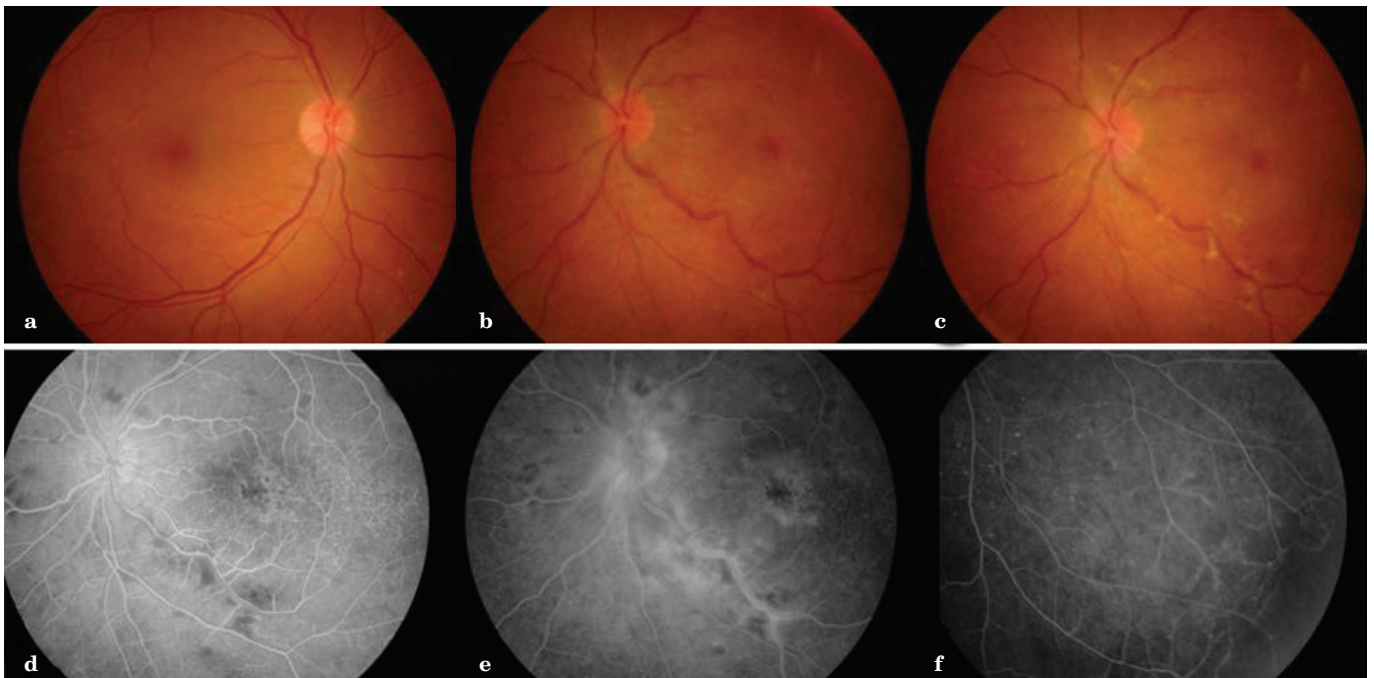
Hastanın oftalmolojik muayenesinde, görmeleri sağ gözde 5/10 (+0.50, -0.75 aks 20 tashihle 10/10), sol gözde 2 metreden parmak sayma düzeyindeydi. Göz içi basınçları normal aralıktaydı. Sağ gözde minimal arka subkapsüler kesafet mevcuttu. Sağ arka kutup ekvator arasında hipopigmente spotlar mevcutken, sol gözde ön vitrede minimal hücre, optik diskte belirgin kabarıklık ve optik diskten başlayan yaygın hemoraji ve makula ödemi, santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) tablosuna eşlik ediyordu. İlk FA'sında sol gözde hemorajilere bağlı blokaj mevcutken, kontrol FA'sında bilateral perimaküler ve ekvatoryal yerleşimli multipl drusene benzer depozitlere bağlı noktasal hiperfloresans, sol gözde SRVT'ye bağlı geniş tortöz venüller, pamuk atığı eksüda bölgelerinde ve alt temporal periferde lokal iskemi, perifoveal telenjektatik damarlar, geç fazda venüllerden sızdırma ve ciddi makula ödemi tespit edildi (Resim).

Optik koherens tomografide (OKT) merkezi retinal kalınlık (MRK) sağda 202 um, sol gözde 538 um idi. Hastaya maküler ödem nedeniyle 10. günden itibaren, 1-3 ay ara ile 3 kez intravitreal 2.5 mg bevacizumab enjeksiyonu uygulandı. İlk enjeksiyondan sonra ödemde gerileme olması ve görme keskinliğinin artması ile ilaca olumlu cevap alındı. İkinci enjeksiyondan sonraki takipte makuladaki ödemin azalmasına rağmen kistoid değişikliklerin devam etmesi ve foveal kontürün belirginleşmemesi üzerine üçüncü enjeksiyon uygulandı. İntravitreal tedaviye başlandıktan sonraki yaklaşık dokuz aylık takip süresinde MRK'nın tedrici olarak azaldığı, en son takipte 200 um olduğu ve görme keskinliğinin sol gözde tashihle 15/100 olduğu tespit edildi.(Tablo)

## TARTIŞMA

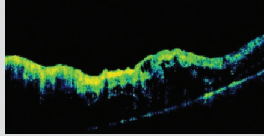
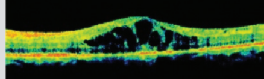
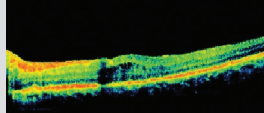
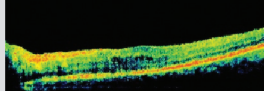
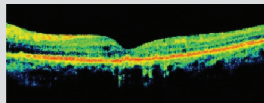
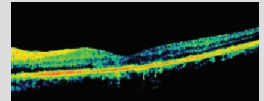
SLE, kronik, otoimmün, multisistem tutulumlu bir hastalıktır, hastaların yaklaşık üçte biri göz tutulumu gösterir. Göz tutulumunun mekanizmaları, immün kompleks birikimi, diğer antikor-ilitli mekanizmalar, tromboz ve vaskülitir.<sup>2</sup> İmmün kompleks birikimi, konjunktiva, retina, koroid, sklera, siliyer cisim kan damarlarında, siliyer cisim ve kornea bazal membranında, siliyer cisim ve konjunktivanın perifer sinirlerinde gösterilmiştir.<sup>4</sup>

Drusen-benzeri depozitler, SLE ve lupus nefriti olan hastaların bir kısmında klinik olarak görülebilirken, FA ile görülme sıklığı artar, İSY anjiyografi ile ise hastaların tamamında görüntülenebilir.<sup>5</sup> Baglio ve ark., çalışmasında lupus nefriti olmayan SLE hastalarında koroidopati her iki yöntemle de gösterilememiştir.



**Resim:** Takipte 6. ayda sağ fundus (a), sol fundus (b), 9.ayda son kontrolünde sol fundus (c), 6.ayda erken ve geç safha anjiyografik görünüm, hiperfloresan drusen-benzeri depozitler, (d,e) sol gözde alt temporalde iskemi alanı(f).

**Tablo:** Takip boyunca görme keskinliği, optik koherens tomografi (OKT) bulguları ve merkezi retina kalınlıklarının (MRK) değişimi.

| Süre             | Görme Keskinliği   | Mrk (Mikron) | Okt Bulguları  | OKT Görüntüsü   |
|------------------|--|--------------|--|---|
| <b>Başlangıç</b> | 2mps   | 583          | Ciddi kistoid makula ödemi (KMÖ)   |    |
| <b>2.Hafta</b>   | İntravitreal 2.5mg bevacizumab enjeksiyonu   |              |  |   |
| <b>1.5 Ay</b>    | 5mps   | 481          | Foveal kontür silinmiş, kistoid makula ödemi                               |    |
| <b>1.5 Ay</b>    | İntravitreal 2.5mg bevacizumab enjeksiyonu   |              |  |   |
| <b>3.5 Ay</b>    | 0.01   | 324          | AVD , fovea kontürü düz, birkaç kist oluşumu var                           |    |
| <b>4.5 Ay</b>    | 0.4  | 307          | OKT sol foveal kontür düz, minimal kistoid makula ödemi                    |    |
| <b>4.5 Ay</b>    | İntravitreal 2.5mg bevacizumab enjeksiyonu   |              |  |   |
| <b>6. Ay</b>     | 0.1  | 206          | Solda foveal kontür mevcut, fovea nazalinde tek tük intraretinal mikrokist |  |
| <b>7.5 Ay</b>    | FA: bilateral perimaküler ve periferde drusen multipl iğne başı görüntüsü ve hiper floresans solda SRVTye bağlı geniş venüller, foveada FAZ genişlemesi, perifoval telenjektatik damarlar, alt temporal periferde iskemi, geç fazda venüllerden sızdırma, makula ödemi |              |  |   |
| <b>9. Ay</b>     | 0.15   | 200          | RPE düzensizliği, IS/OS çizgisinde bozulma                                 |  |

Drusen benzeri depozitler SLE'li olguların %21'inde gözlenmiştir.<sup>1</sup> Bir SLE olgusunun postmortem incelemesinde immünfloresan çalışmalar, koroid kapillerlerinde, siliyer cisimciklerin basal membranında ve bulbar konjunktivada immünglobulinlerin birikimini göstermiştir.<sup>6</sup>

Young ve ark.,<sup>7</sup> çalışmasında tip II mesanjiokapiller glomerulonefrit olgusunda fundusta drusene benzer depozitler tespit edilmiş ve immünglobulin veya kompleman sisteminin neden olduğu ekstraselüler doku değişikliğine bağlı olduğu düşünülmüştür. Böbrek tutulumu olan olgumuzda klinik olarak özellikle dikkat edilirse görülebilen drusen-benzeri depozitleri, FA açıkça göstermiştir.

SLE tedavisinde kullanılan sistemik steroide, immünoşüpresan ilaçlara ve hidroklorokine bağlı da yan etkiler görülebilmektedir.<sup>2</sup> Olgumuzun sağ gözündeki arka subkapsüler polar kesafet steroid tedavisine sekonder olarak değerlendirilmiştir.

Antifosfolipid antikoru varlığı ile vazooklusif hastalık birlikte görülmektedir.<sup>8,9</sup> Antifosfolipid antikoru varlığı, mikrotromboz ve immün kompleks yönetimli vaskülopatisi ile karakterizedir. Ancak santral retinal ven ve arterin birlikte tıkandığı bir SLE olgusunda antikardiolipin antikoru ve lupus antikoagülanları (APA) negatif bulunmuştur.<sup>10</sup> Olgumuzda da beklenenin aksine APA negatiftir.

Anjiyenez ve vasküler geçirgenliği stimüle eden potent bir faktör olan vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) SLE, romatoid artrit, multipl skleroz gibi otoimmün hastalıklarla ilgisi olduğuna dair kanıtlar mevcuttur.<sup>11</sup>

Serum VEGF seviyeleri otoimmün hastalıklarda hastalığın aktivitesi ile korelasyon göstermekte, tedavi ile de seviyeler düşmektedir. Anti-VEGF veya anti-VEGFR (reseptör) bu tip hastalıkların tedavi yaklaşımında düşünülebilmektedir.

İntravitreal 1.25 mg bevacizumab enjeksiyonu, bilateral ciddi oklüsif vaskülit, iskemisi ve proliferasyonu olan SLE'li 30 yaşındaki kadın hastaya, sistemik steroid, subtenon triamsinolon ve panretinal fotokoa-gülasyonun yanı sıra yapılmış, 6 hafta içinde görülen belirgin regresyon bir yıl korunabilmiştir.<sup>12</sup>

Bir başka olgu sunusunda SLE'ye bağlı retinal vas-külit bulunan 15 yaşındaki kadın hastaya uzun sü-reli sistemik immünsüpresif tedavi ve panretinal la-sere rağmen vitre hemorajisi geliştirmesi üzerine tek doz 1.25 mg bevacizumab uygulanmış, bir haftada neovaskülerizasyonda regresyon görmede artış tespit edilmiş ve 3 aylık takip süresince korunmuştur.<sup>13</sup>

Bizim olgumuza ilk başvurduğunda tespit edilen ciddi makula ödemi için uygulanan ve 2 kere tekrar edilen 2.5 mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonu faydalı bulunmuştur. Enjeksiyona bağlı yan etki gö-rülmemiştir. Olgumuzda herhangi bir neovasküler gelişim bulunmadığı için bu açıdan tedavinin etkisi değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak, lupus antikoru negatif olan böbrek yetmezliği olan olgumuzda retinal ven tıkanıklığına bağlı makula ödeminde uygulanan intravitreal be-vacizumab tedavisinin prognozu olumlu yönde etki-lediği gösterilmiş, SLE'de görülebilen drusen benzeri depozitlere dikkat çekilmiştir.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Gold DH, Morris DA, Henkind P. Ocular findings in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol* 1972;56:800-4.
2. Sivaraj RR, Durrani OM, Denniston AK, et al. Ocular mani-festations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2007;46:1757-62.
3. Coppeto J, Lessel S. Retinopathy in systemic lupus erythema-tosus. *Arch Ophthalmol* 1977;95:794-7.
4. Karpik AG, Schwartz MM, Dickey LE, et al. Ocular immune reactants in patients dying with systemic lupus erythema-tosus. *Clin Immunol Immunopathol* 1985;35:295-312.
5. Baglio V, Gharbiya M, Balacco-Gabrieli C, et al. Choroidopa-thy in patients with systemic lupus erythematosus with and without nephropathy 2011;24:522-9.
6. Aronson AJ, Ordonez NG, Diddie KR, et al. Immune complex deposition in the eye in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1979;139:1312-3.
7. Duvall-Young J, MacDonald MK, McKechnie NM. Fundus changes in type II mesangiocapillary glomerulonephritis sim-ulating drusen: a histopathological report. 1989;73:297-302.
8. Asherson RA, Merry P, Acheson JF, et al. Antiphospholipid antibodies: a risk factor for occlusive ocular vascular disease in systemic lupus erythematosus and the primary antiphos-pholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 1989;48:358-61.
9. Au A, O'Day J. Review of severe vaso-occlusive retinopathy in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome: associations, visual outcomes, complications and treatment. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004;32:87-100.
10. Mendrinos E, Mavrakanas N, Kiel R, et al. Bilateral com-bined central retinal artery and vein occlusion in systemic lupus erythematosus resulting in complete blindness. *Eye* 2009;23:1231-2.
11. Carvalho JF, Blank M, Shoenfeld Y. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in autoimmune diseases. *J Clin Immu-nol* 2007;27:246-56.
12. Kunavisarut P, Pathanapitoon K, Chantarasorn Y, et al. Se-vere occlusive retinal vasculitis in systemic lupus erythema-tosus: a case report. *Chiang Mai Med J* 2009;48:159-62.
13. Kurup S, Lew J, Byrnes G, et al. *Acta Ophthalmol* 2009;87:349-52.