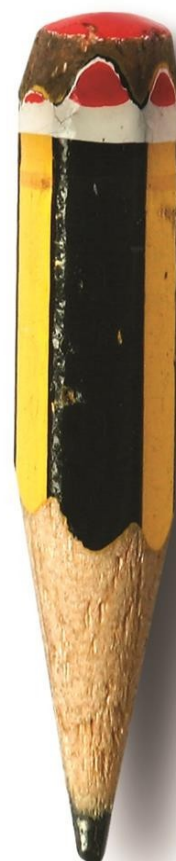


به روز رسانی ها، تشخیص و درمان یووئیت

تیر ماه ۱۴۰۴



گرد آورنده:

کتر امید آزاد مهر
دکتر وحید نوفرستی
دکتر هومان شریفیان
دکتر رسام مشعوفی

در این جزوه سعی شده
تا مطالبی که کاربردی تر
هستند آورده شود

در سال‌های اخیر، پیشرفت قابل‌توجهی در زمینه‌ی تشخیص uveitis به‌دست آمده است. دلیل آن پیشرفت چشمگیری است که در تکنیک‌های تصویربرداری، تست‌های molecular و تست‌های serologic حاصل شده است. این‌ها منجر به تشخیص دقیق‌تر و زودهنگام‌تر شده‌اند و حتی اصطلاح idiopathic uveitis که قبلاً برای طیف وسیعی از بیماری‌ها استفاده می‌شد، اکنون محدودتر شده و برای هر بیماری، گاهی مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک مشخصی مطرح شده است. علل مختلفی شناسایی شده‌اند که گاهی حتی برنامه‌ی درمانی را تحت تأثیر قرار داده‌اند. تست‌های تشخیصی در دو دسته قرار می‌گیرند:

۱. Imaging

۲. ارزیابی‌های آزمایشگاهی

✓ تصویربرداری در Uveitis

Anterior-Segment OCT

کاربرد: این روش برای اندازه‌گیری عینی التهاب در AC استفاده می‌شود. کمکی که به ما می‌کند، به‌ویژه در چشم‌هایی که به دلیل corneal edema یا corneal haze دید خوبی نداریم، این است که اطلاعاتی در مورد وجود سلول در AC و تغییرات ساختاری مانند PAS یا PS به‌دست می‌آوریم. مطالعات نشان داده‌اند که همبستگی خوبی بین گریدینگ بالینی و یافته‌های OCT وجود دارد. با استفاده از مدالیته‌ی swept-source، می‌توان KP ها را از pigment بر اساس ویژگی‌ها و اندازه‌شان تمایز داد. این کمک می‌کند که مشخص شود آیا این یک inflammatory cell است یا pigment؟ همچنین، مطالعاتی انجام شده‌اند که حتی علل مختلف را بر اساس predominant leukocyte population متمایز کرده‌اند؛ یعنی بر اساس ویژگی‌های inflammatory cells که در AC شناسایی شده‌اند و اندازه‌ی آن‌ها، علل را جدا کرده‌اند. مثلاً:

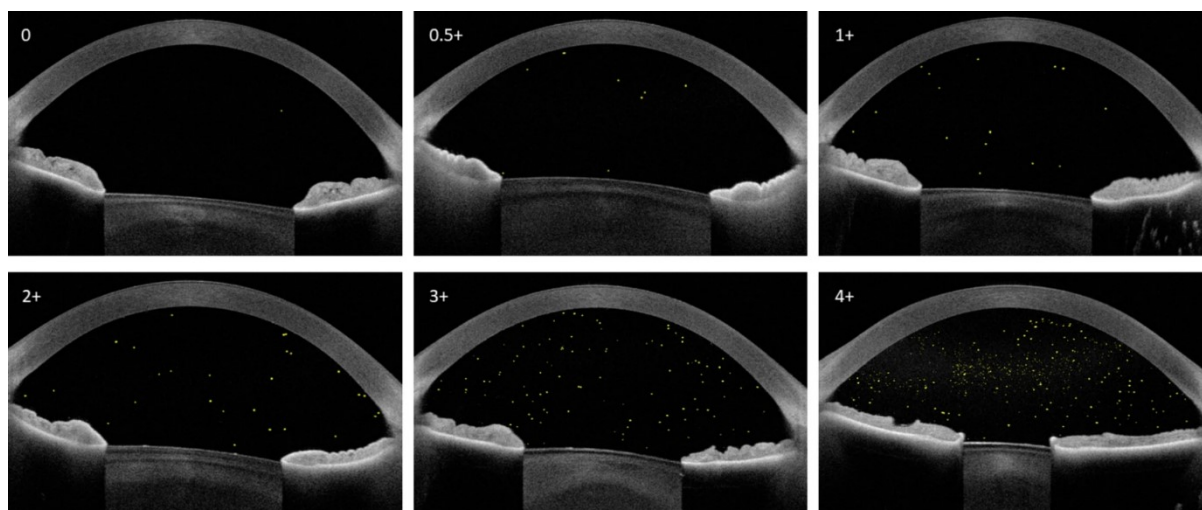
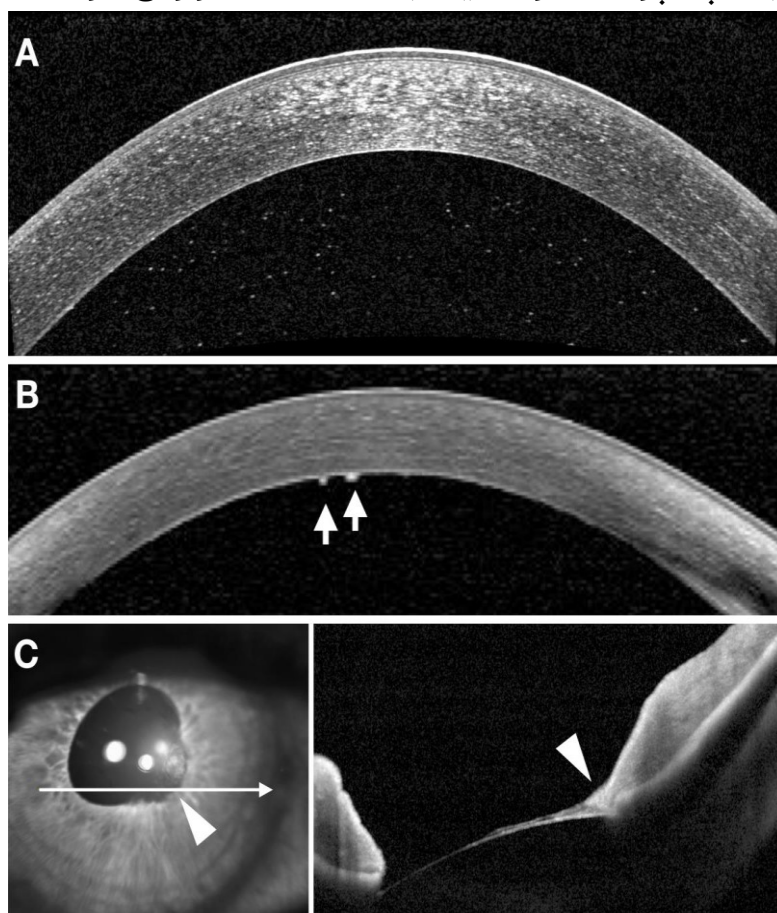
– در HLA-B27 یا JIA، اندازه‌ی سلول‌هایی که در OCT می‌بینیم coarse است، چون جمعیت غالب PMNs هستند.

– در مقابل، در موارد infectious، sarcoidosis یا idiopathic، اندازه‌ی سلول‌ها کوچک‌تر است، چون بیشتر lymphocytes هستند.

تصویر بالا hyperreflective dots هایی را نشان می‌دهد که در واقع همان inflammatory cells هستند که به‌صورت floaters در AC دیده می‌شوند. در اینجا، circular shaped hyperreflective dots که در واقع KP در یک بیمار مبتلا به Fuchs

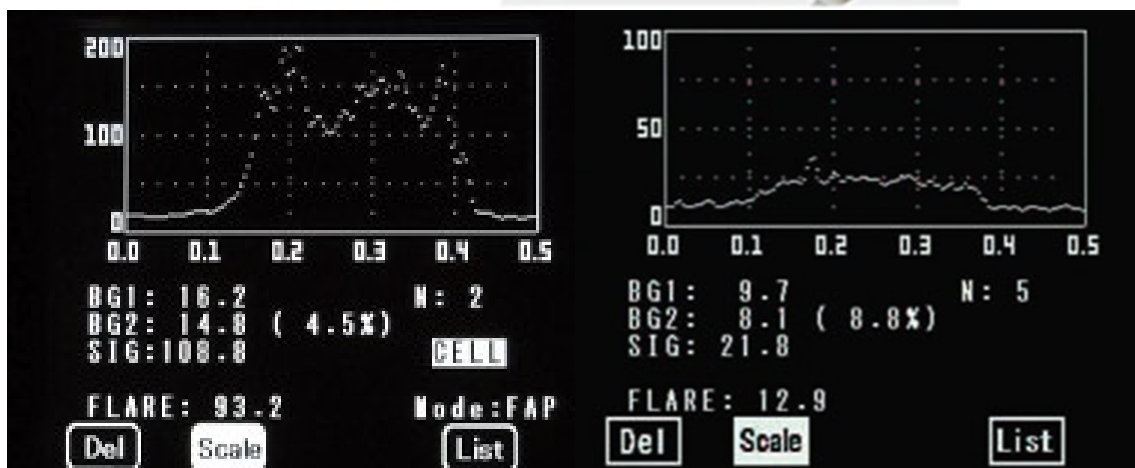
دیده شده‌اند و اسکنی که از محل PS گرفته شده، امکان مشاهده‌ی دقیق‌تر محل، به‌ویژه اگر inflammatory granuloma داشته باشیم را در OCT فراهم می‌کند و تغییرات ساختاری را نشان می‌دهد.

همبستگی خوبی بین یافته‌های بالینی و یافته‌های OCT وجود دارد؛ یعنی در گریدهای بالینی مختلف، OCT تهیه شده و نرم‌افزار تعداد سلول‌ها را گزارش کرده و مشخص شده که تقریباً با آنچه پزشک در معاینه با slit lamp گزارش کرده، همخوانی دارد.



Laser Flare Photometry ✓

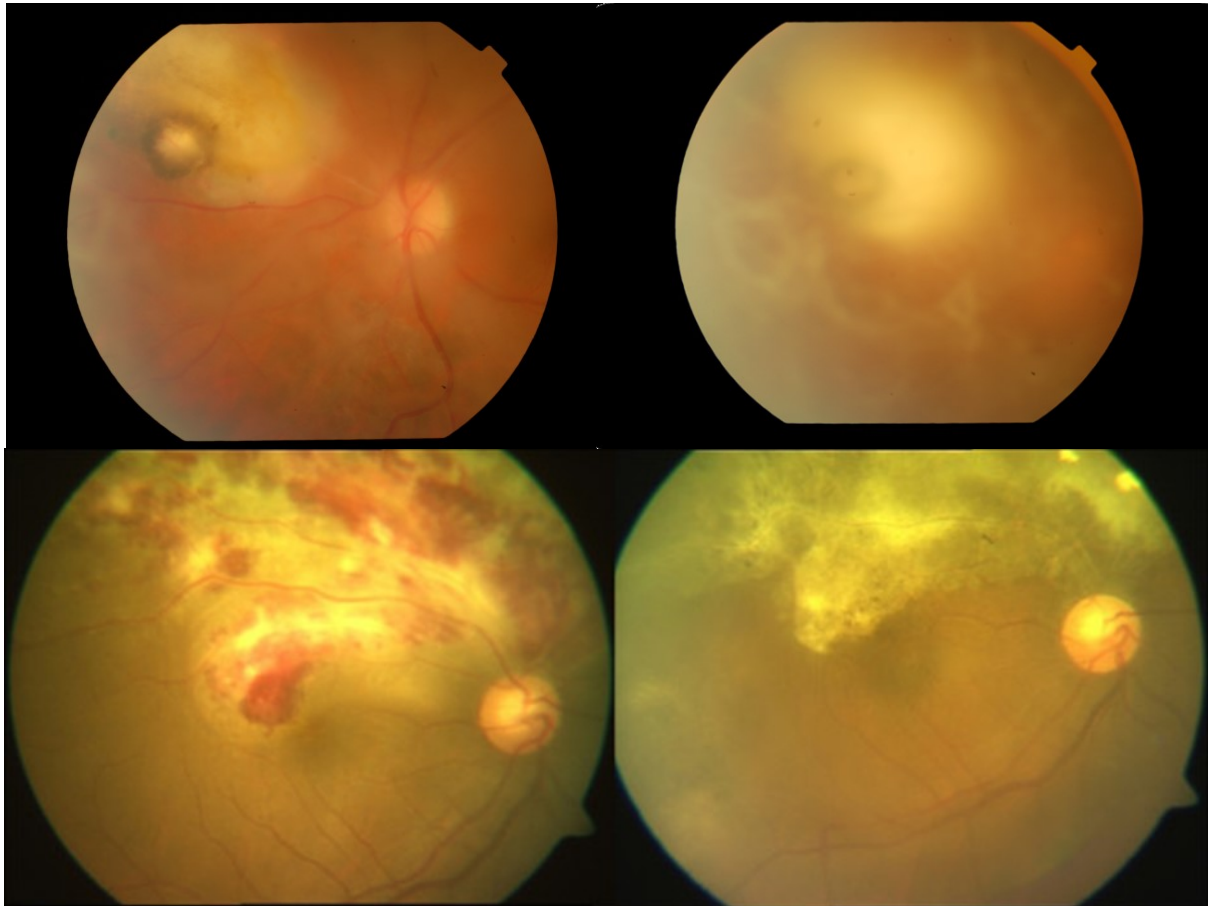
دستگاه دیگری که می‌توانیم التهاب در AC را اندازه‌گیری کنیم، این دستگاه است که به صورت غیرتهاجمی شدت التهاب را به صورت کیفی تخمین می‌زند. اساس کار آن بر پایه‌ی لیزر است. یک نور لیزری به داخل AC تابانده می‌شود و پراکندگی نوری که رخ می‌دهد، برای ما مشخص می‌کند که غلظت آکوئوس که ترکیبی از پروتئین و سلول است، چه میزان التهابی را نشان می‌دهد. هرچه التهاب بیشتر باشد، غلظت آکوئوس بالاتر می‌رود و پراکندگی نور نیز بیشتر خواهد بود. این ابزار به‌ویژه در پیگیری بیماران مفید است، جایی که بیمار تحت درمان است و فکر می‌کنیم وضعیتش رو به بهبود است، اما این دستگاه می‌تواند به صورت عینی این را نشان دهد یا حتی عود التهاب را زودتر از معاینه‌ی بالینی تشخیص دهد.



Color Fundus Photography ✓

تصویربرداری بعدی که در uveitis استفاده می‌کنیم، این روش است. برای همه‌ی بیماری‌های posterior segment، بیشتر برای مستندسازی تغییرات استفاده می‌کنیم و در پیگیری، پیشرفت یا پسرفت ضایعات را ثبت می‌کنیم. به‌ویژه برای ضایعاتی که

خیلی کوچک هستند، این روش آن‌ها را برجسته می‌کند و در پیگیری، ضایعه را گم نمی‌کنیم و تغییرات آن را با تصاویر قبلی مقایسه می‌کنیم. برای گریدینگ vitreous haze نیز استفاده می‌شود. تصاویری استاندارد وجود دارند که بیمار را با آن‌ها مقایسه می‌کنیم و گرید را مشخص می‌کنیم.



تصویر بالا مربوط به یک بیمار با toxoplasmic retinochoroiditis است که تصویر سمت چپ قبل از درمان را نشان می‌دهد، با همان headlight appearance، یک مه گسترده و یک لکه سفید روی retina و ناحیه‌ای که به نظر scar می‌آید. در طی درمان، این لکه خیلی کمتر شده، حاشیه‌هایش واضح‌تر شده و scar نیز مشخص‌تر دیده می‌شود.

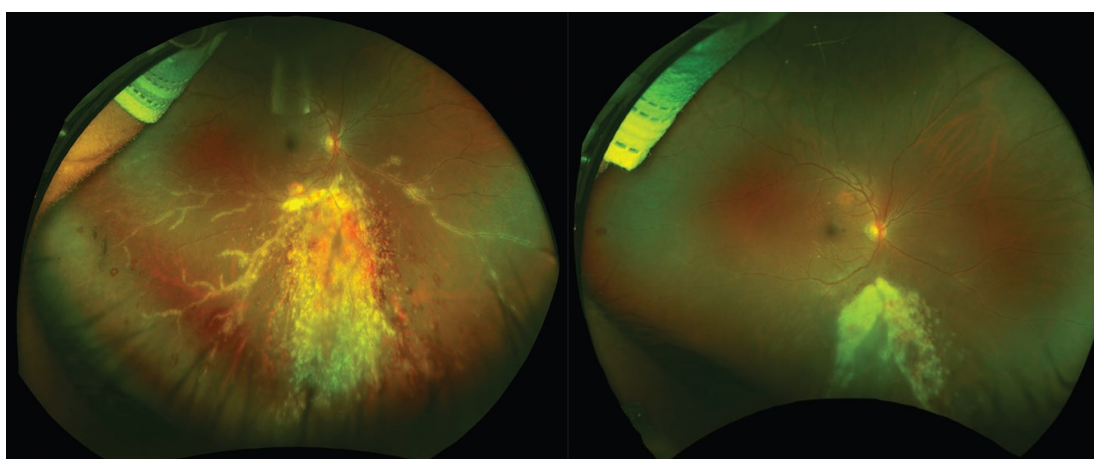
تصاویر پایین مربوط به یک بیمار با cytomegalovirus است که قبل و بعد از درمان را نشان می‌دهد.

تصاویر استاندارد برای گریدینگ vitreous haze نیز استفاده می‌شوند. نکته این است که دوربین‌های استاندارد fundus فقط ۳۰ تا ۵۵ درجه از میدان دید را ثبت می‌کنند که تقریباً فقط posterior pole را شامل می‌شود. ما اطلاعات زیادی از periphery بیمار را از دست می‌دهیم. کاری که دستگاه استاندارد انجام می‌دهد، گرفتن sweep

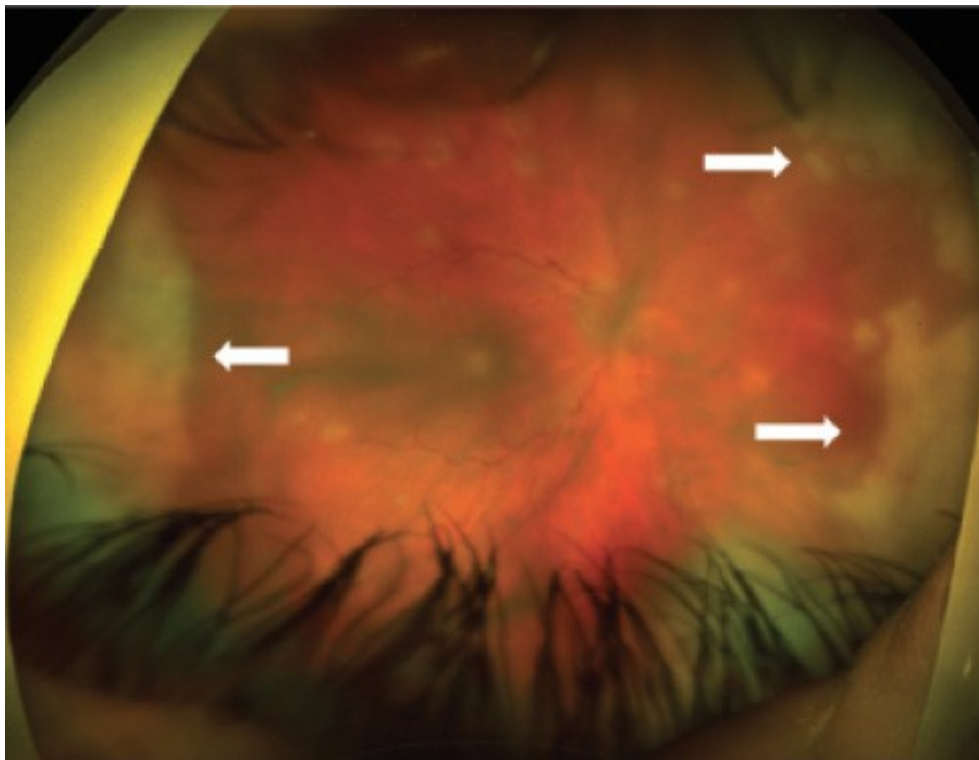
های محیطی است، ۷ تا ۹ میدان را ثبت کرده و آن را با تصویر مرکزی montage می‌کند تا یک تصویر wide-field به ما بدهد.



با این حال، در سی درصد موارد، باز هم ممکن است پاتولوژی‌های محیطی را از دست بدهیم. با تکنیک تصویربرداری ultra-widefield که اخیراً استفاده می‌شود، در یک شات، ۲۰۰ درجه از fundus عکاسی می‌شود؛ یعنی یک و نیم برابر تصویر ۹۰-field montage شده است. این روش وسیع‌تر است و نیاز به همکاری بیمار را کاهش می‌دهد. بیمارانی که همکاری کمتری دارند، مانند کودکان، یا کسانی که photophobia شدید دارند یا pupil cycloplegic نمی‌توانیم معاینه‌ی دقیقی انجام دهیم، با این تکنیک می‌توانیم تغییرات را ثبت کنیم؛ اما عیب آن این است که pseudocolor است، یعنی رنگ ثبت‌شده ترکیبی از لیزر قرمز و سبز است و با تصاویر استاندارد کمی متفاوت است. با این حال، کیفیت تصاویر بالاست و قابل قبول هستند.



این تصویر مربوط به یک بیمار با cytomegalovirus است که تغییرات پس از درمان را نشان می‌دهد. این یک fundus photograph از یک بیمار اطفال است که برای معاینات همکاری نداشته و با این تکنیک، whitening of patches of necrosis و periphery در retina دیده شده، بدون نیاز به معاینه‌ی مستقیم. بیمار تحت درمان و پیگیری قرار گرفته است.



Fundus Auto Fluorescence (FAF) ✓

تکنیک تصویربرداری بعدی FAF است. در بیماری‌هایی که posterior segment درگیر می‌کنند و در RPE، uveitis را تحت تأثیر قرار می‌دهند، استفاده می‌شود. اساس آن بر پایه‌ی تحریک نور آبی یا سبز به fundus است که سیگنال انتشار توسط دستگاه ثبت می‌شود. منبع اصلی این سیگنال، lipofuscin در RPE است. هر جایی که فعالیت متابولیک RPE افزایش یافته باشد، یعنی بیماری active باشد، hyperautofluorescent می‌شود و هر جایی که RPE تخریب شده باشد، مانند choroidal atrophy یا scar، hypoautofluorescent می‌شود. در uveitis، به‌ویژه در choriocapillaropathies، FAF برای پیگیری بیماران به جای ICGA که یک روش تهاجمی است، بسیار مفید است. ضایعات فعال hyperautofluorescent و ضایعات غیرفعال hypoautofluorescent هستند.

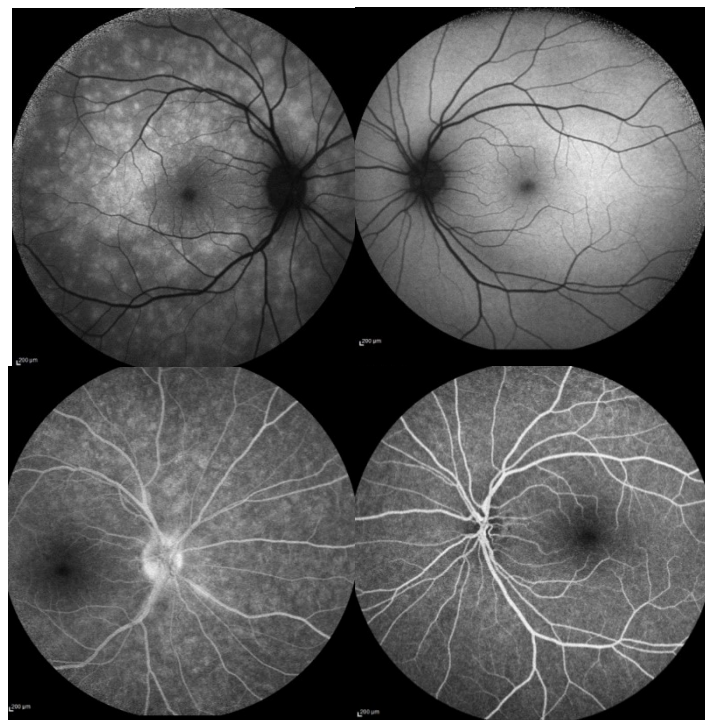
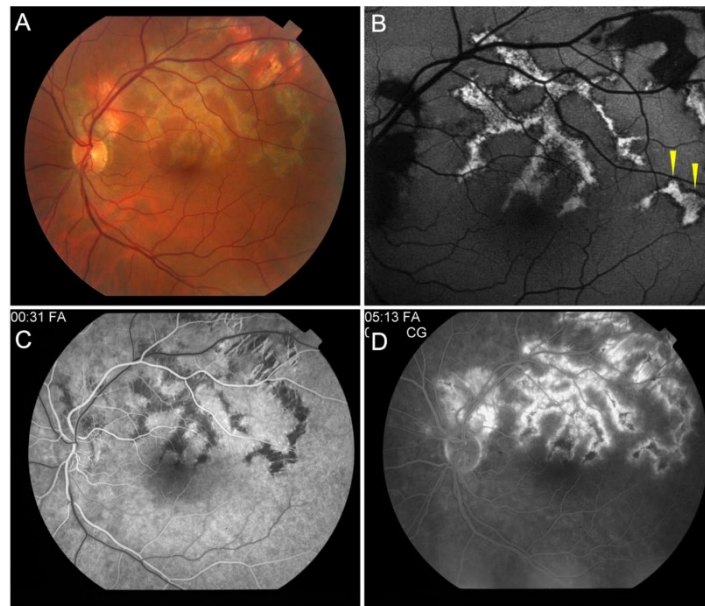
تصویر مربوط به یک بیمار مبتلا به serpiginous choroiditis است که تحت درمان بوده. در معاینه، fundus تحت درمان بود، اما در یکی از پیگیری‌ها، بیمار از کاهش دید شکایت داشت. چیزی که جلب توجه کرد، این بود که برخی ضایعات حاشیه‌های blurred و fuzzy دارند، برخلاف قسمت‌هایی که حاشیه‌های sharp دارند. با شک به فعالیت بیماری، FAF تهیه شد که دقیقاً در همان مناطق hyperautofluorescence دیده شد، نشان‌دهنده‌ی فعال بودن لبه‌های ضایعه و نیاز به درمان تهاجمی‌تر. در اینجا یک ضایعه‌ی serpentine peripapillary داریم که کاملاً فعال شده و حاشیه‌هایش hypoautofluorescent هستند.

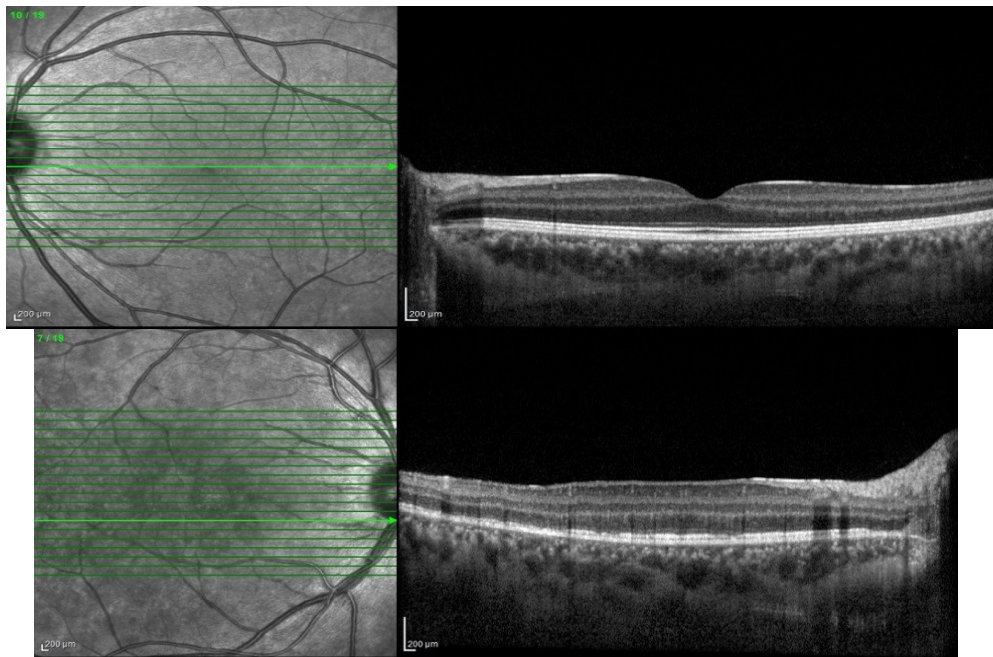


اگر ضایعه‌ای در FAF دیدیم که بدنه‌ی آن hyperautofluorescent اما لبه‌هایش hypoautofluorescent باشد، برخلاف تصویر قبلی که لبه‌ها hyperautofluorescent بودند، یعنی ضایعه اخیراً شروع به بهبودی کرده است. در این صورت، پروتکل درمانی باید ادامه یابد، چون فرآیند بهبودی آغاز شده است. با FAF های مکرر، بیمار پیگیری می‌شود؛ بنابراین، لبه‌های ضایعات در autofluorescence بسیار تعیین‌کننده هستند.



این بیمار، یک خانم جوان با شکایت کاهش دید چشم راست بود. VA چشم راست ۱۰/۷ و چشم چپ طبیعی بود. ضایعات زردرنگ کوچک در fundus دیده شد FAF. و FA انجام شد که diffuse hyperautofluorescence در posterior pole و hyperfluorescent lesions در FA منطبق با همان نقاط دیده شد. در OCT ، irregularity در IS/OS junction مشاهده شد، در حالی که چشم چپ طبیعی بود. بیمار با تشخیص MEWDS تحت درمان سیستمیک قرار گرفت و نهایتاً VA به ۱۰/۱۰ رسید.





✓ Fluorescein Angiography (FA)

تصویربرداری بعدی angiography است که در uveitis بسیار استفاده می‌شود. هرگاه شک به درگیری posterior segment ، چه در posterior ، intermediate یا حتی anterior uveitis مقاوم به درمان وجود داشته باشد، FA برای تشخیص دقیق vasculitis مفید است. گاهی تغییرات minimal در معاینه دیده نمی‌شوند، اما در angiography فعالیت بیماری و گستردگی ضایعات التهابی مشخص می‌شود. شبکه‌ی عروقی retina را به‌خوبی نشان می‌دهد و از نظر leakage یا occlusion بررسی می‌شود. ضایعات التهابی که به‌عنوان عارضه در macula ایجاد می‌شوند، مانند VCN و وضعیت عصب بینایی از نظر التهاب نیز در FA مهم است.

✓ نشانه‌های FA در Uveitis

برای تفسیر FA، ابتدا باید blockage را رد کنیم. باید بیمار را دوباره معاینه کنیم تا ببینیم آیا ضایعه‌ای مانند retinal hemorrhage یا cotton wool spots وجود دارد که hypofluorescence را توضیح دهد. اگر blockage نبود، filling defect مطرح می‌شود، یعنی ناحیه‌ای که خون‌رسانی ندارد. باید سطح آن مشخص شود: آیا در سطح choroidal است که weak inflammatory lesions مطرح می‌شود یا در سطح retinal vessels که بیماری‌های occlusive مانند Behcet یا lupus بسته به شرایط بیمار مطرح می‌شود. اگر hyperfluorescent lesion دیدیم، باید با معاینه تطبیق دهیم. آیا سیگنال به دلیل increased transmission نیست؟ آیا ناحیه atrophic

شده یا retinal scar دارد؟ اگر این‌ها نبود، ضایعات التهابی فعال مطرح می‌شوند که ممکن است new vessels با leakage، یا leakage از retinal vessels ملتهب، یا pooling of dye در subretinal space باشد.

ملاحظات روش‌شناسی در سفارش FA برای بیماران uveitis: اگر داده‌های گردش choroidal مهم است، باید early frames در ۶۰ ثانیه گرفته شود، چون بعد از آن اطلاعات choroidal از دست می‌رود. اگر leakage مهم است، late frames در ۵ تا ۷ و ۱۰ دقیقه باید گرفته شود. اگر فکر می‌کنیم یک چشم داده‌های بیشتری می‌دهد، باید قید شود که ابتدا از آن چشم تصاویر باکیفیت گرفته شود. تصاویر wide-field نیز ضروری‌اند، زیرا اطلاعات محیطی روی برنامه‌ی درمانی تأثیر می‌گذارد.

Retinal Vasculitis ✓

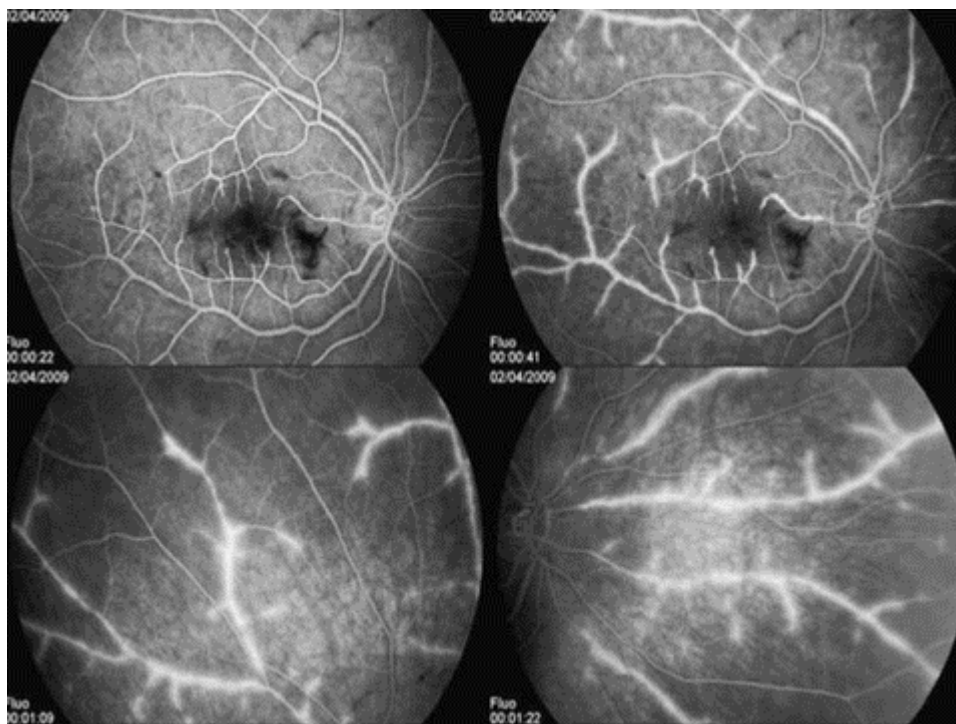
یکی از موارد مهم، ارزیابی retinal vasculitis است که تغییرات ممکن است آن‌قدر minimal باشند که در معاینه دیده نشوند و FA آن‌ها را نشان دهد. برخلاف ICGA، در FA الگوهای خیلی pathognomonic برای بیماری خاصی نیستند. در ICGA، الگوهایی مانند early hypo و late hyper داریم، اما در FA این‌گونه نیست. با این حال، برخی appearances ذهن را به سمت بیماری خاصی می‌برند. مثلاً در Behcet، occlusive vasculitis بیشتر venous involvement دارد، ولی ممکن است arterial involvement هم باشد یا fern-like pattern در papillitis دیده شود. در choriocapillaropathies، ضایعات early hypo و late hyper هستند، به جز MEWDS که از ابتدا hyperfluorescent است. این FA، diffuse vasculitis را نشان می‌دهد که vessel walls hyperfluorescent شده و در late phases، leakage با fuzzy margin مشخص‌تر است. این phlebitis در زمینه‌ی Behcet disease است.

این بیمار، یک آقای جوان با شکایت کاهش دید چشم چپ بود. در معاینه، VA ۱۰/۱۰ و ۱۰/۵ بود. چشم راست AC cells trace داشت و optic disc margin کمی blurred و veins کمی engorged بودند. چشم مقابل نیز همین یافته‌ها را داشت، اما vitreitis بیشتر بود. با شک به فرآیند التهابی، FA انجام شد که hyperfluorescence of vessels و disc leakage در late phases و در wide-field، vascular leakage در periphery دیده شد. چشم چپ blockage ناشی از vitreitis داشت و hyperfluorescence of vessels و leakage در wide-field مشخص‌تر بود. در workup، تشخیص Behcet مطرح شد.

این تصاویر مربوط به یک خانم ۱۵ ساله با شکایت کاهش دید هر دو چشم و VA ۱۰/۱ بود. در fundus، neovascularization بدون سابقه‌ی بیماری‌های عروقی مانند دیابت دیده شد. FA نشان‌دهنده‌ی capillaritis با background leakage از small capillaries با fern-like pattern، neovascular leakage و disc hyperfluorescence بود. چشم چپ CME و papillitis و retinal vasculitis داشت. در workup، تشخیص Behcet مطرح شد.

این آقا با کاهش دید چشم راست و VA counting fingers مراجعه کرد Multiple . scattered hemorrhages در retina و vitreous inflammation داشت FA . نشان‌دهنده‌ی hyperfluorescence در vessel walls، leakage منطبق با neovascularization site و non-perfusion peripheral بود Workup . روماتولوژی منفی و ۲۵PPD میلی‌متر بود. با تشخیص احتمالی TB، بیمار تحت درمان anti-TB و anti-inflammatory قرار گرفت و پاسخ خوبی داد Wide-field FA .، hypo-perfusion areas و leakage را نشان داد.

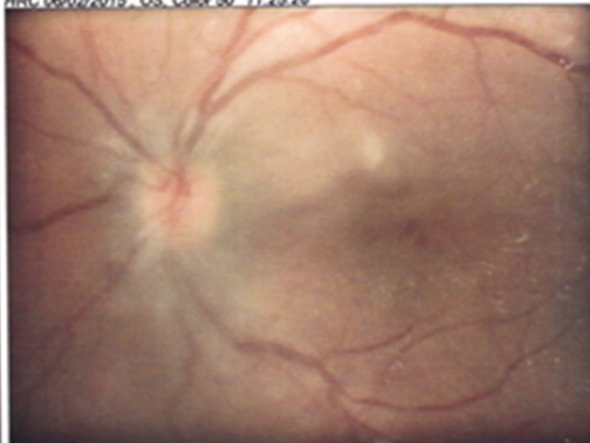
تصویر بالا مقایسه‌ی (limited field ۳۰ تا ۵۵ درجه (با wide-field image را نشان می‌دهد. در FA استاندارد، جز CME و hyperfluorescence چیز دیگری دیده نمی‌شود، اما در periphery، vasculitis و leakage مشخص است. این بیمار با fern-like appearance و disc leakage، تشخیص lupus داشت. این بیمار ARN bilateral بود که fundus photography و FA، diffuse vasculitis، papillitis و retinal necrosis areas را نشان داد.



HRC 06/02/2015 _ OD_Color 50° 11:25:00



HRC 06/02/2015 _ OS_Color 50° 11:25:26



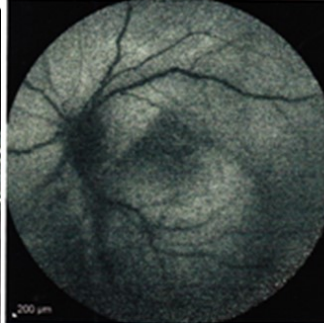
BAF 55° ART [HS]



FA 0:33:60 55° ART [HS]



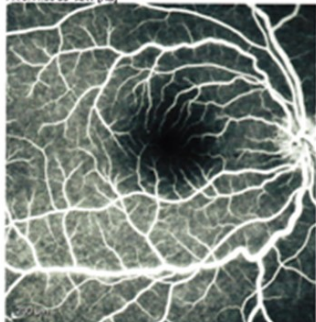
BAF 55° ART [HS]



FA 0:22:09 55° ART [HS]



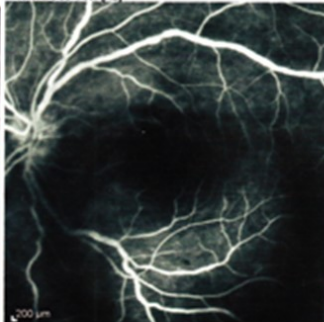
FA 0:41:56 35° ART [HS]



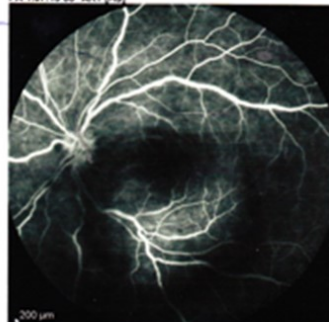
FA 1:26:43 55° ART [HS]



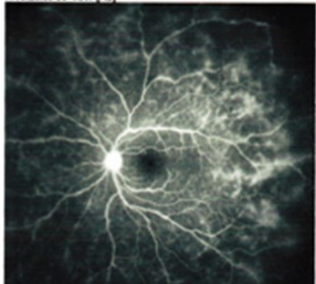
FA 0:57:76 35° ART [HS]



FA 1:07:15 55° ART [HS]



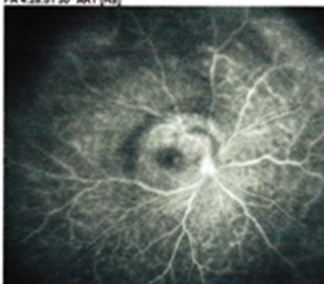
FA 5:25:53 30° ART [HS]



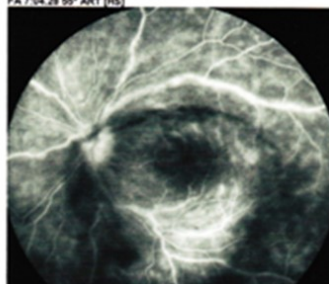
FA 6:55:04 55° ART [HS]



FA 4:28:51 30° ART [HS]



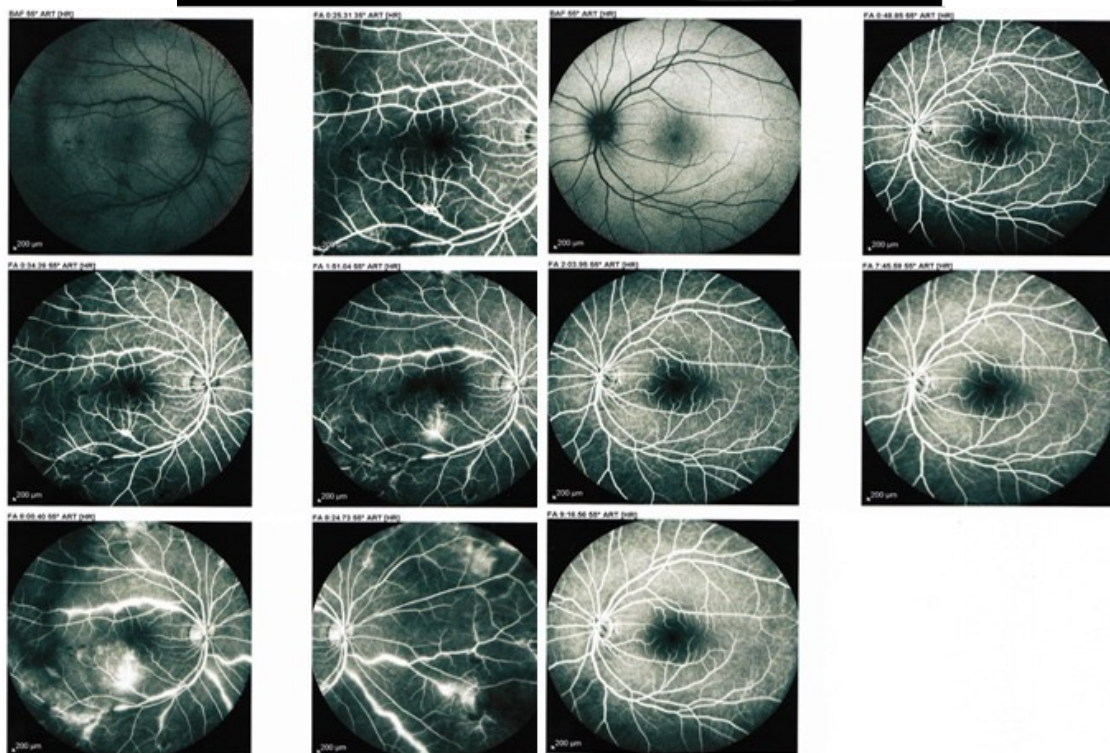
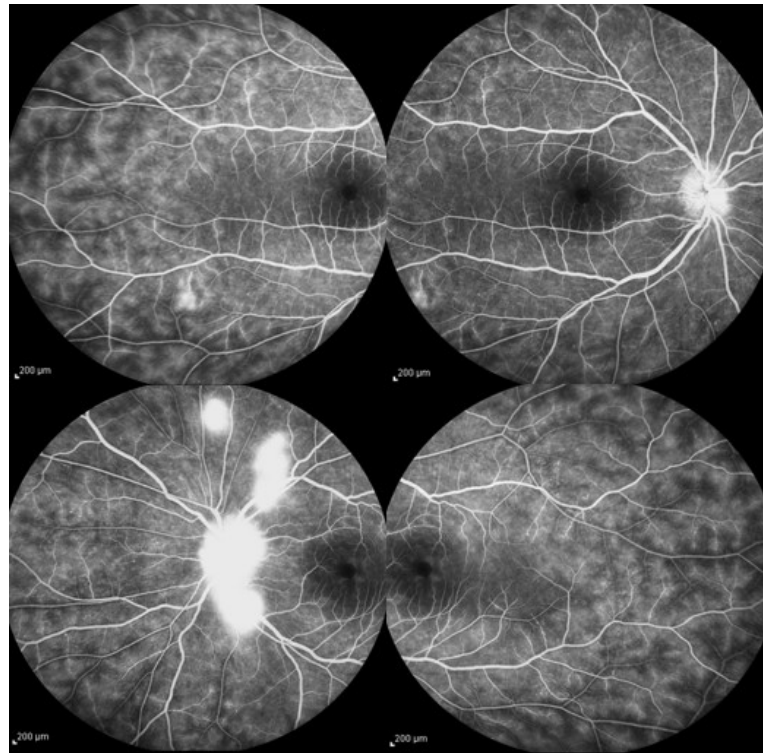
FA 7:04:28 55° ART [HS]

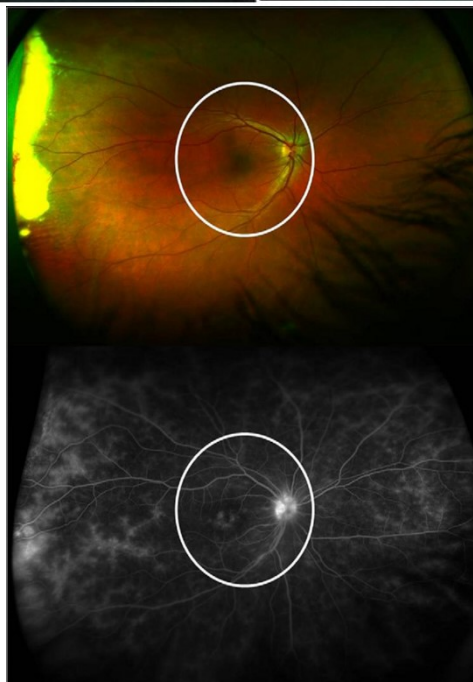
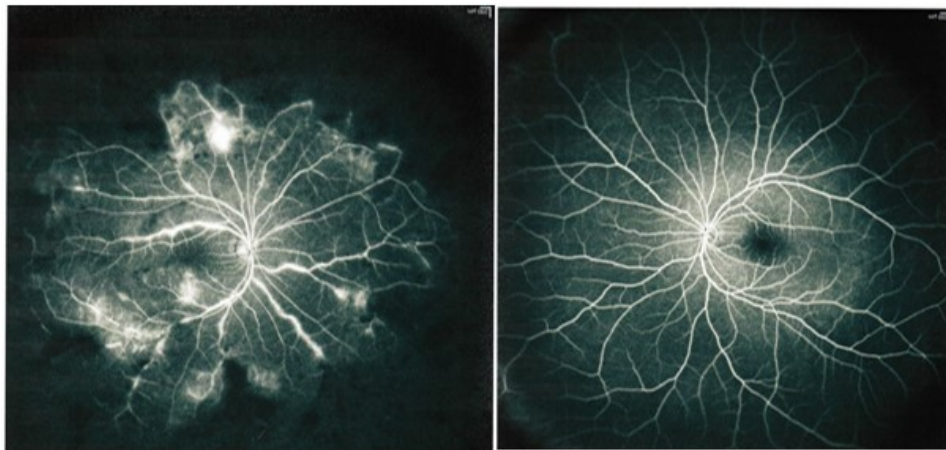


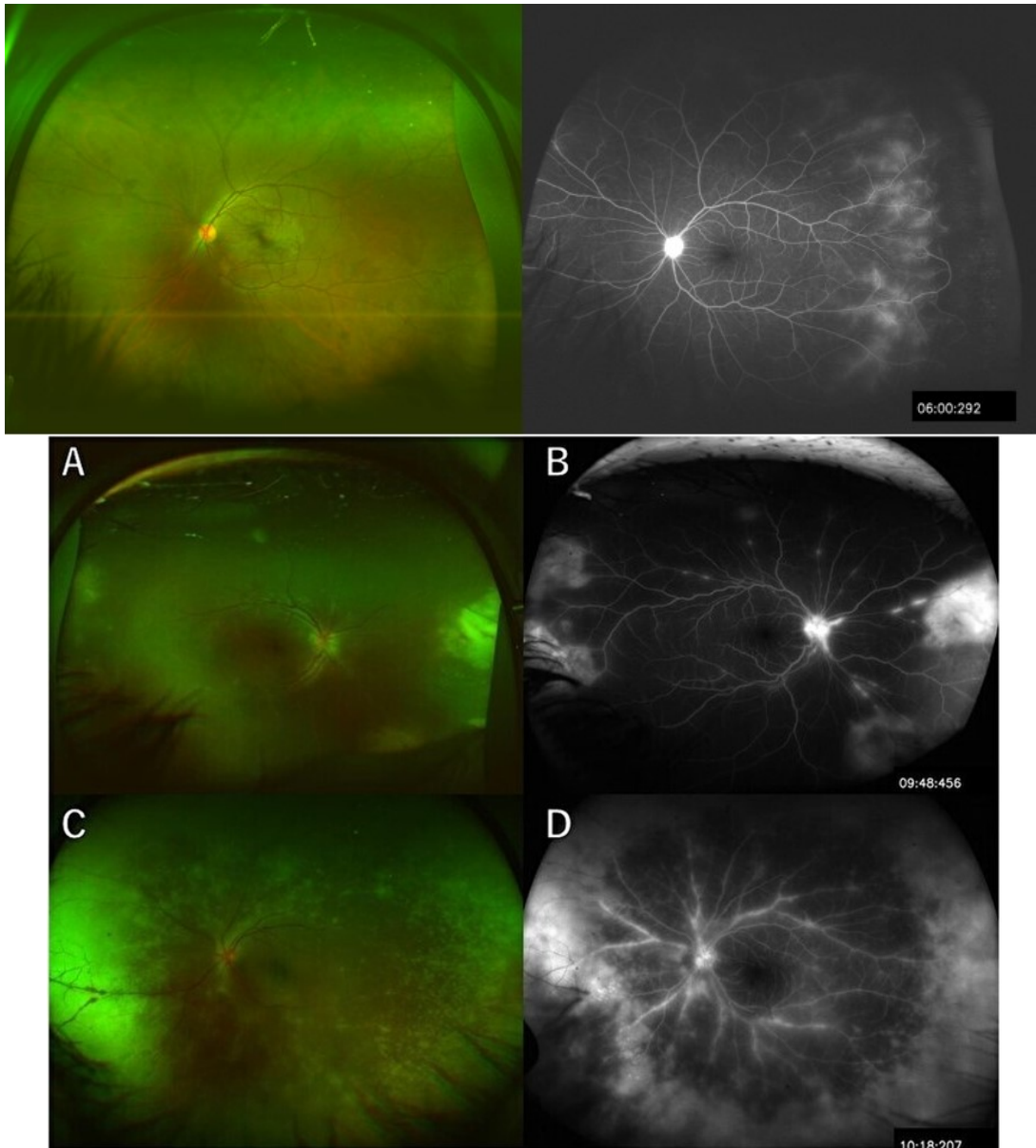
FA 6:44:12 30° ART [HS]



FA 7:29:51 55° ART [HS]







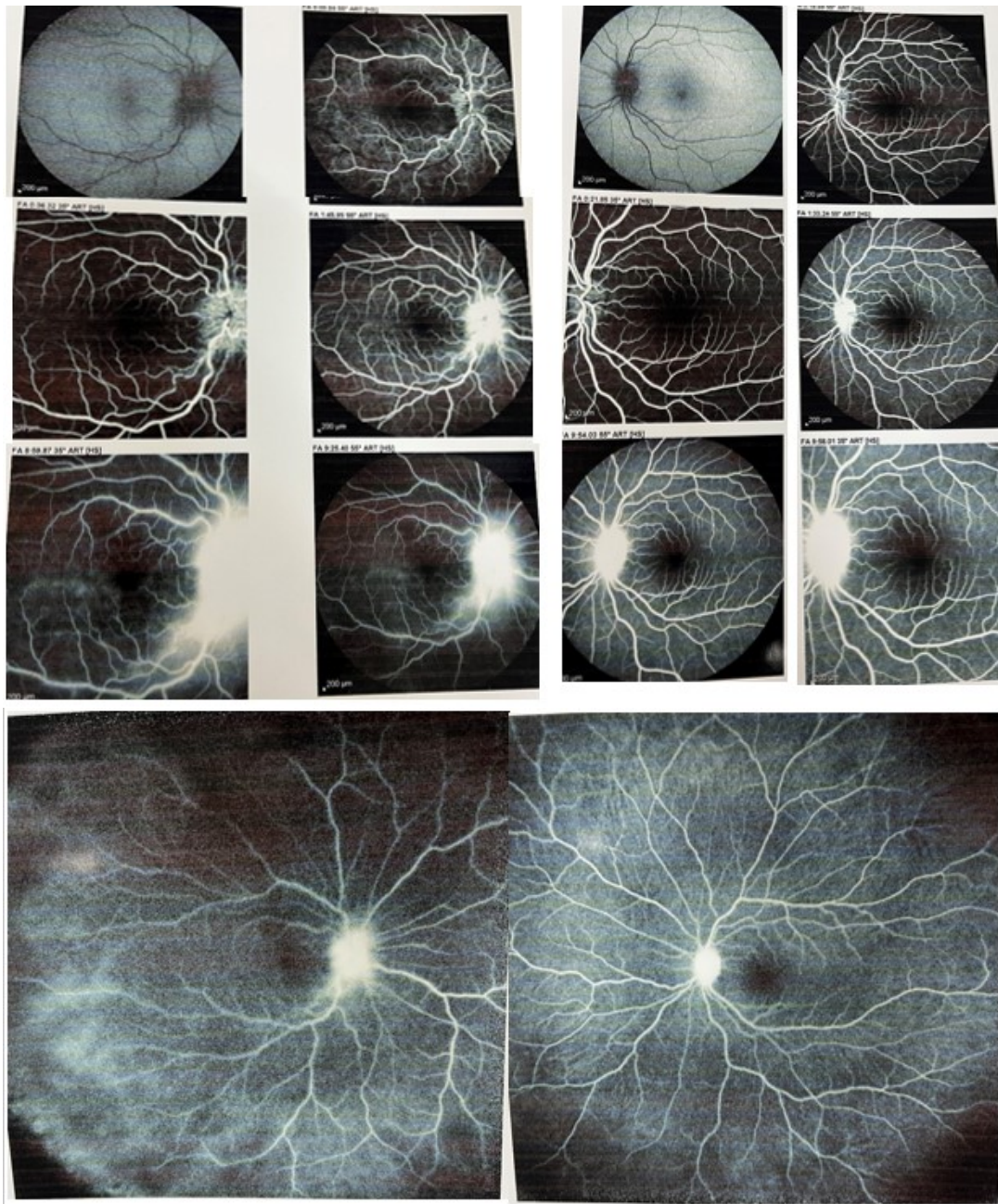
Papillitis ✓

علاوه بر ارزیابی retinal vessels ، وضعیت optic nerve در بیماری‌های التهابی مهم است. Papillitis یک یافته‌ی غیراختصاصی است که در anterior ، intermediate و posterior uveitis دیده می‌شود. در FA ، میزان leakage مهم است. گاهی subclinical inflammation در optic nerve داریم که در معاینه دیده نمی‌شود، اما FA leakage را نشان می‌دهد.

این بیمار، یک خانم ۲۷ ساله با کاهش دید چشم راست بود. یافته‌ها محدود به چشم راست به نظر می‌رسید و بیشتر infectious causes مطرح بود؛ اما optic disc چپ کمی hyperemic بود. OCT ، thickness طبیعی نشان داد. با شک به فرآیند التهابی با درگیری نامتقارن دوطرفه، FA انجام شد که dye leakage در چشم چپ مشخص

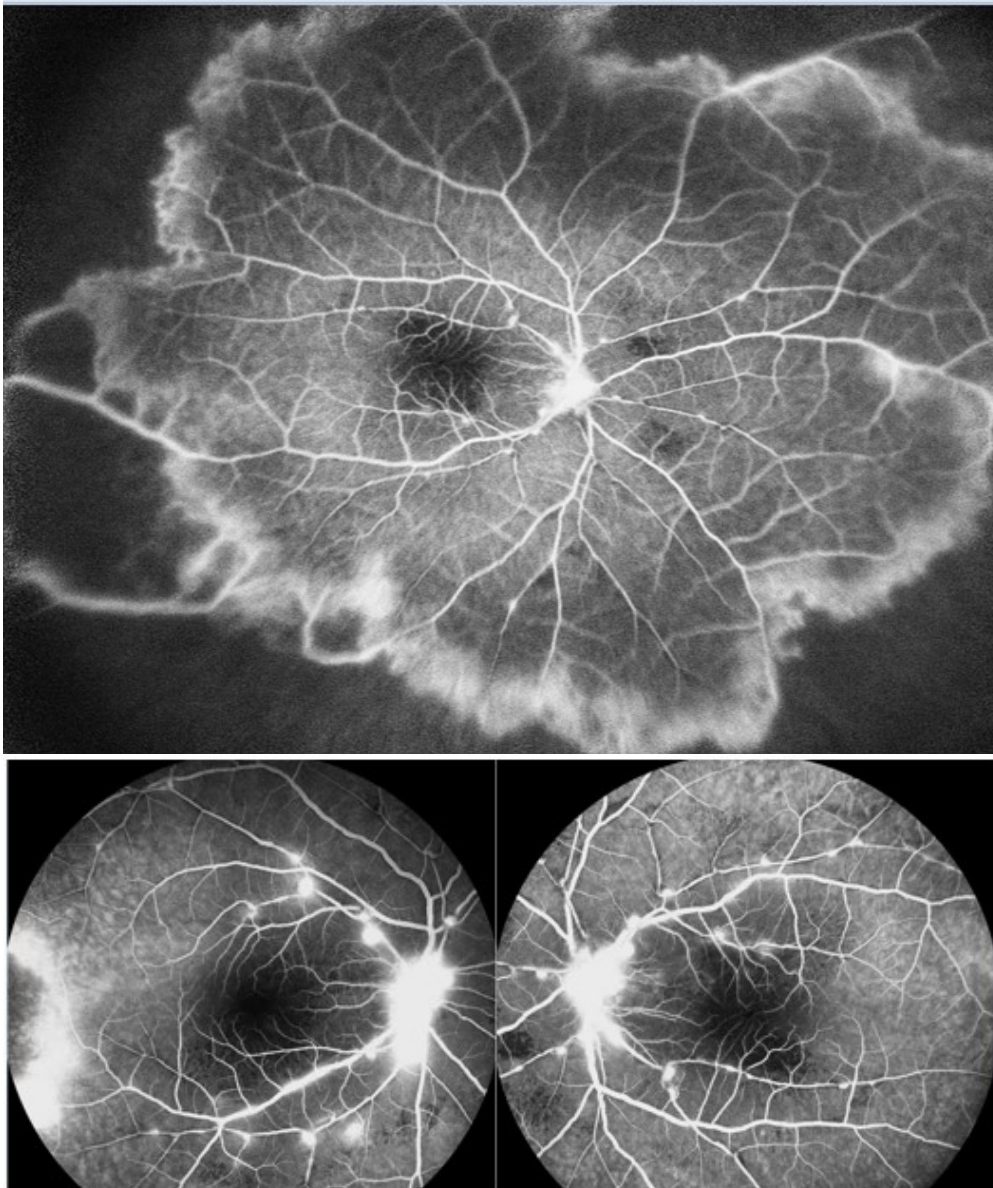
بود و در چشم راست شدیدتر بود Wide-field FA، peripheral leakage در چشم چپ که clinically طبیعی بود را نشان داد. در workup، تشخیص Behcet محتمل شد.

ارزیابی vasculitis، papillitis و optic nerve status انجام شد. برای ischemia، hypo-perfusion areas در FA بررسی می‌شود که در بیماری‌های occlusive مانند Behcet، sarcoidosis، lupus و Eales مطرح است. تصویر wide-field، extensive hypo-perfusion در periphery را نشان می‌دهد.



Macroaneurysm ✓

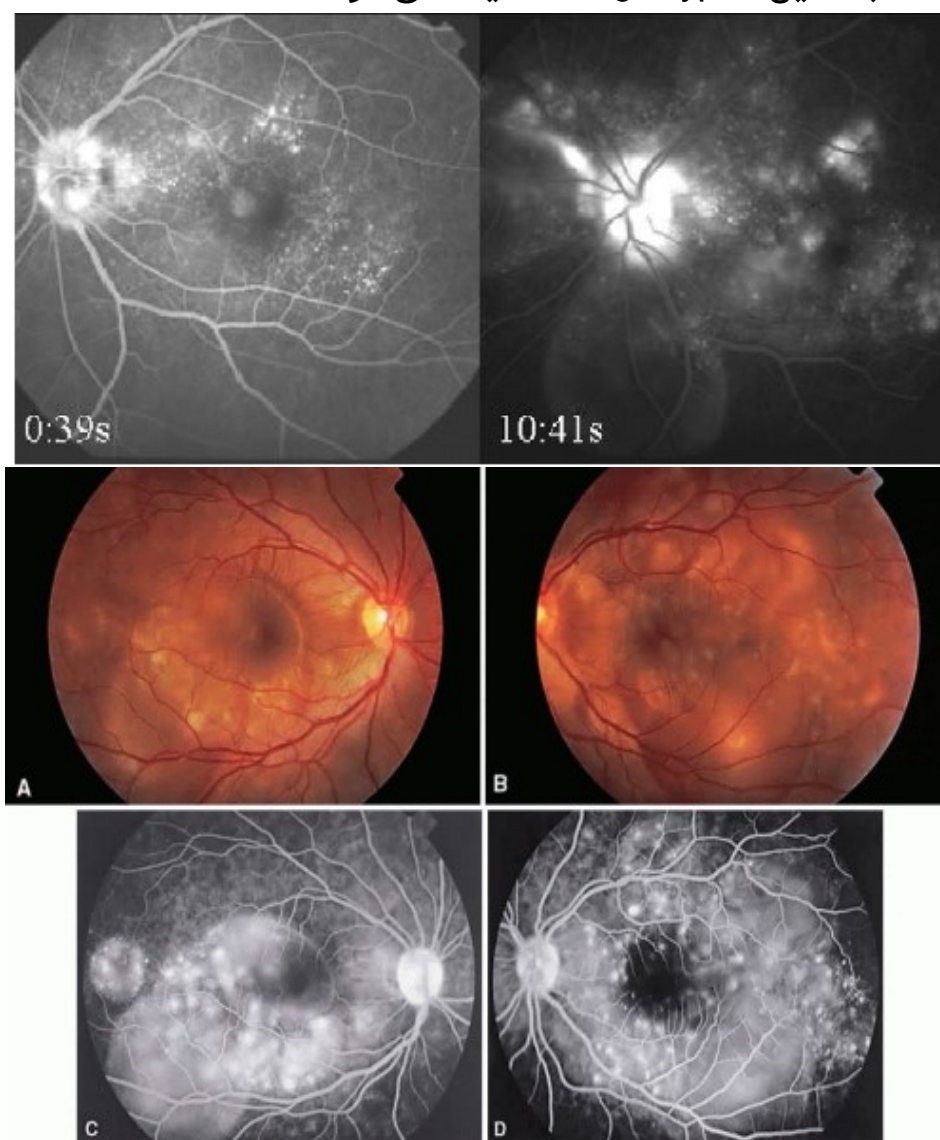
Macroaneurysm در برخی فرآیندها مانند sarcoidosis یا IRVAN در FA و معاینه دیده می‌شود.

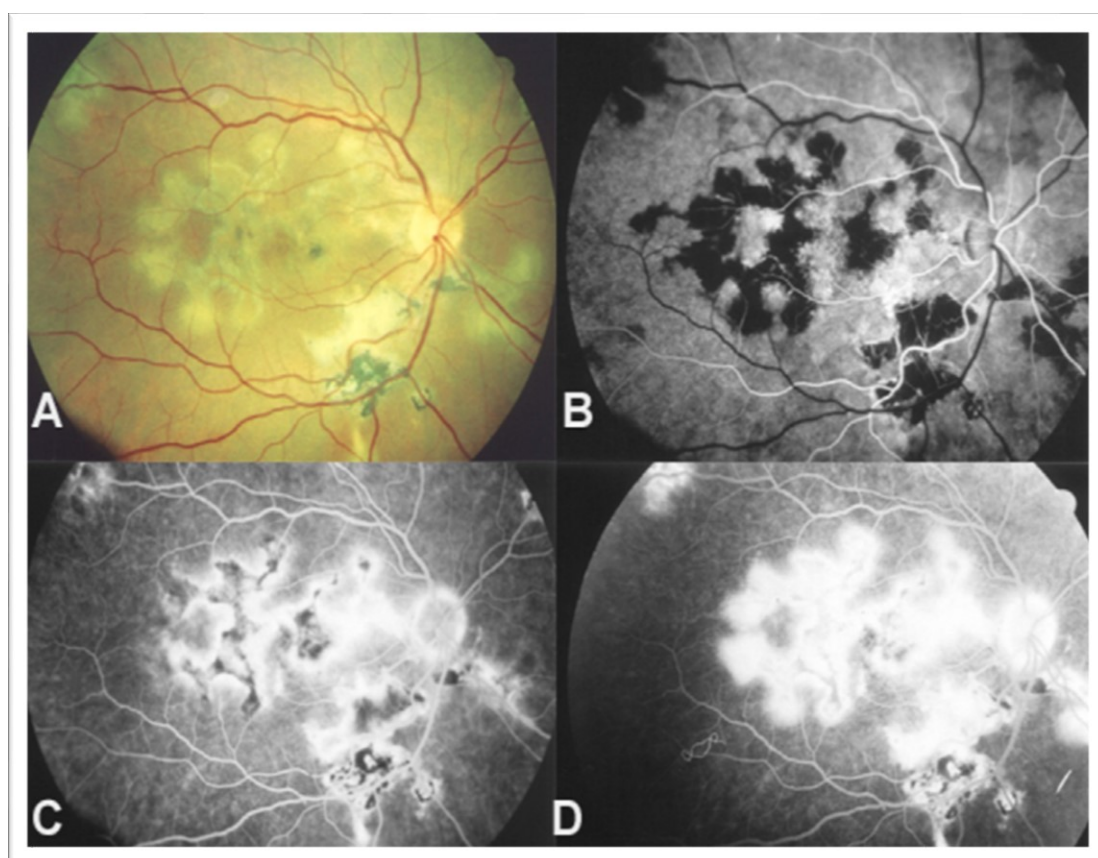
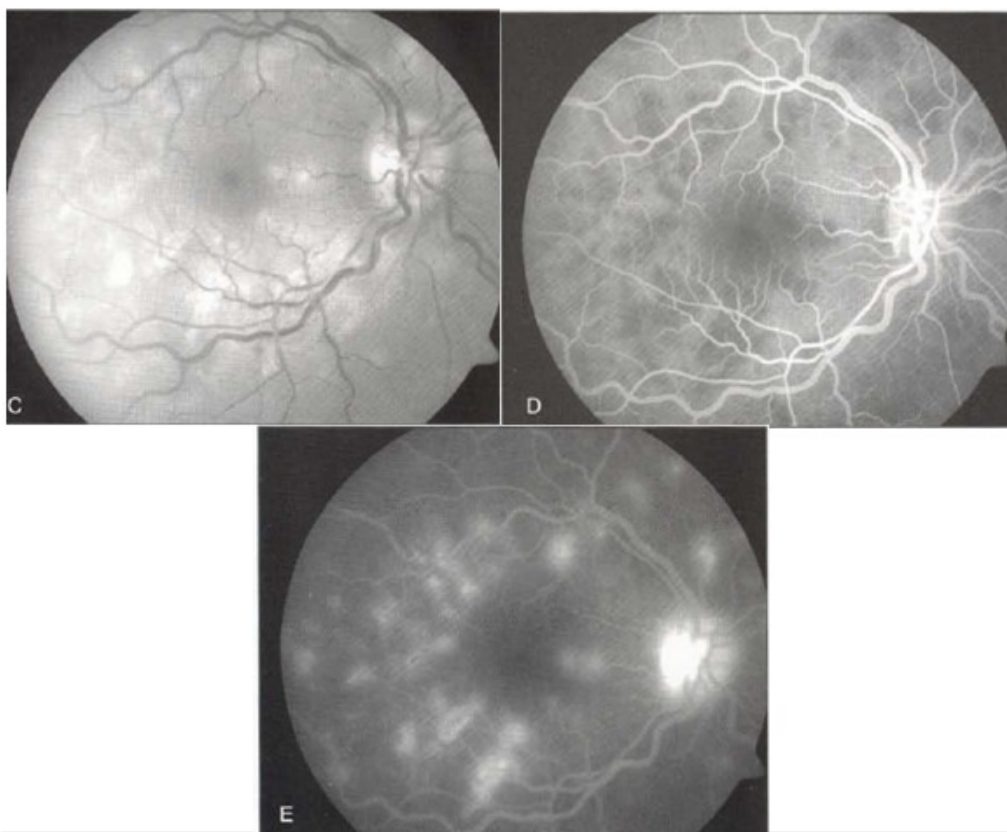


Choroiditis ✓

آیا FA در choroidal inflammations داده‌ای دارد؟ بله در برخی موارد برای تشخیص یا تعیین پیش‌آگهی در بیماران choroiditis از FA استفاده می‌کنیم. در choriocapillaropathies، اگر ICGA در دسترس نباشد، FA با early frames ضایعات را نشان می‌دهد. در choroiditis های همراه با SRF و exudate مانند VKH، hyperfluorescent dye pooling appearance و multiple pinpoint hyperfluorescent areas و hyperfluorescence of optic disc

با late leakage و pooling در subretinal space دیده می‌شود. این یافته‌ها حتی می‌توانند پیش‌آگهی بدهند. اگر این‌ها در FA دیده نشوند، بیمار از hyperacute phase گذشته و وارد chronic phase شده است. تصاویر fundus photograph و FA از بیمار VKH، serous detachments و multiple pinpoint pooling در هر دو چشم، بیشتر در چشم چپ را نشان می‌دهد. بیمار مبتلا به AMPPE، ضایعات early hypo و late hyper در FA داشت. در primary choriocapillaropathies، الگو early hypo و late hyper است، جز MEWDS که از ابتدا hyper است. بیمار serpiginous choroiditis نیز در early phases hypo و در late phases leakage hyper به دلیل دیده می‌شود.





ICG Angiography ✓

تشخیص بعدی ICGA است که در choroiditis برای تشخیص اولیه و پیگیری بسیار استفاده می‌شود. برای تفسیر ICGA، باید فازهای آن را بدانیم:

۱. Early Phase : تا ۳ دقیقه (که choroidal vessels واضح با superimposed image از retinal vessels دیده می‌شود).

۲. Intermediate Phase : ۸ تا ۱۲ دقیقه (که sharp image of choroidal vessels دیده نمی‌شود و choroidal stroma از background fluorescence مشاهده می‌شود).

۳. Late Phase : ۱۵ دقیقه به بعد (که washout of dye رخ می‌دهد و background fluorescence کاهش می‌یابد).

برای تفسیر choroiditis، intermediate و late phases مهم‌اند، اگرچه early phase نیز گاهی اطلاعات می‌دهد Choroiditis. ها به دو دسته تقسیم می‌شوند:

۱. Primary Choriocapillaropathies : مانند (white dot syndromes) که ضایعات از ابتدا تا انتها hypofluorescent هستند، چون choriocapillary occlusion مانع ورود dye می‌شود).

تصویر multimodal imaging از بیمار AMPPE، در color fundus photograph، yellowish placoid lesions در posterior pole، در FAF ترکیبی از hypo و hyper lesions نشان‌دهنده‌ی active disease و hypo نشان‌دهنده‌ی (scars)، در FA early hypo و late hyper با pinpoint leakage و در ICGA از ابتدا تا انتها hypo دیده می‌شود. ICGA ضایعات بیشتری نسبت به FA و FAF نشان می‌دهد.

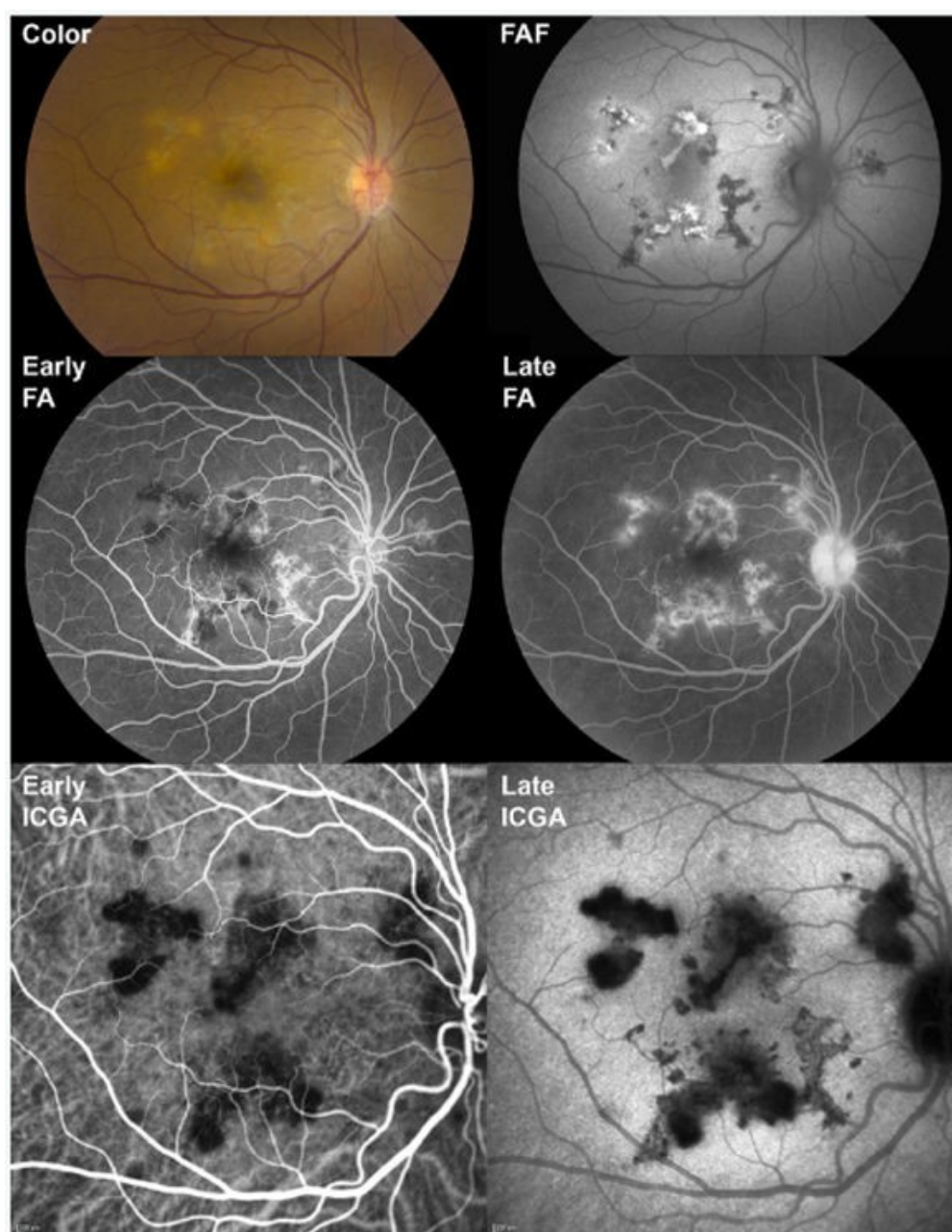
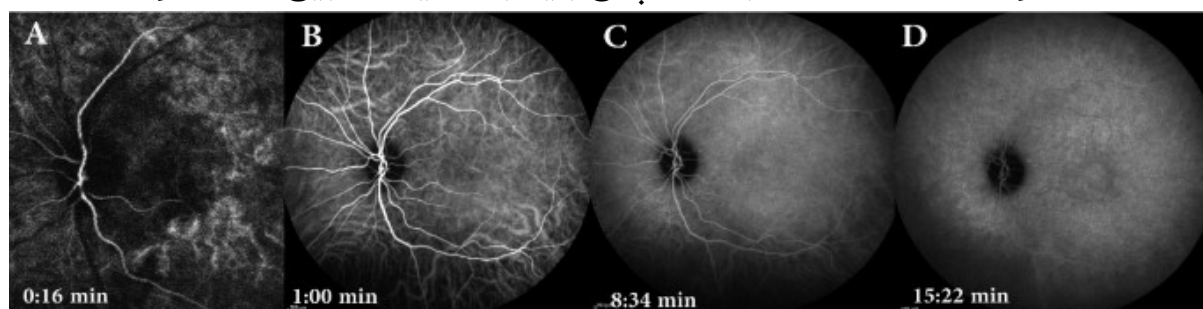
۲. Stromal Choroiditis: (primary مانند VKH یا sympathetic ophthalmia secondary مانند TB، syphilis، sarcoidosis) که سه یافته دارد:

– Large choroidal vessels در early phase پررنگ‌تر و hyperfluorescent با margins fuzzy.

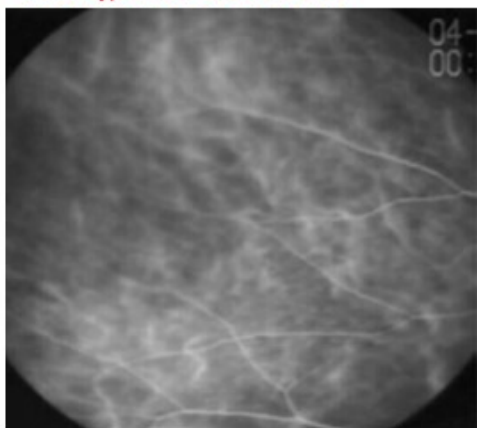
– در intermediate phase، background fluorescence از choroidal stroma پررنگ‌تر و diffuse hyperfluorescence.

– Hypofluorescent dark dots که inflammatory infiltrates یا granulomas هستند و background fluorescence را block می‌کنند.

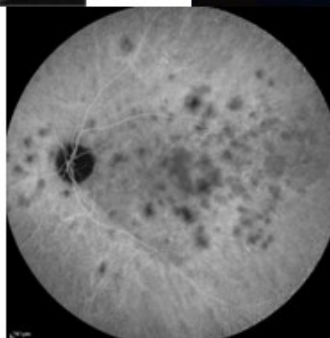
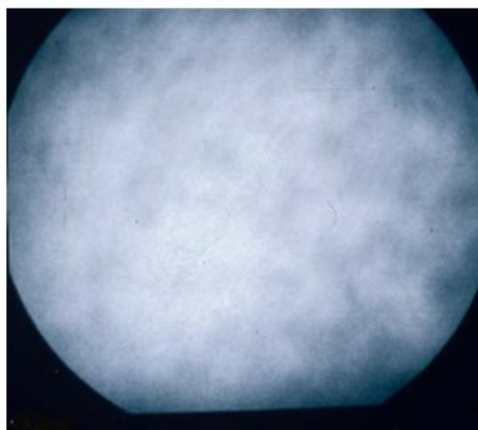
در VKH، HTTs در ICGA دیده می‌شود که با درمان سریع regress می‌کنند. ICGA برای ارزیابی پاسخ به درمان مفید است، اما hypofluorescent dark dots ممکن است scar از old focal lesion باشد، پس باید با معاینه تطبیق داده شوند.



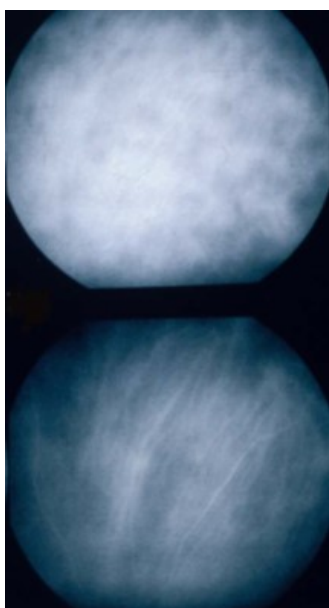
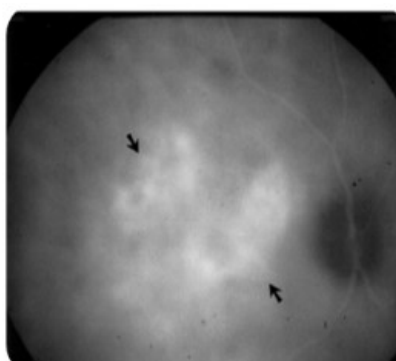
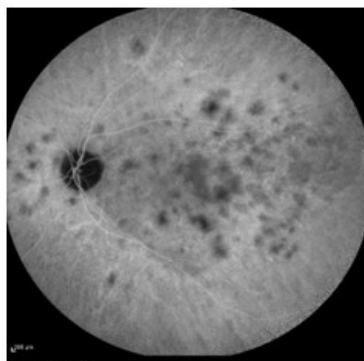
early stromal
vessel hyperfluorescence in VKH

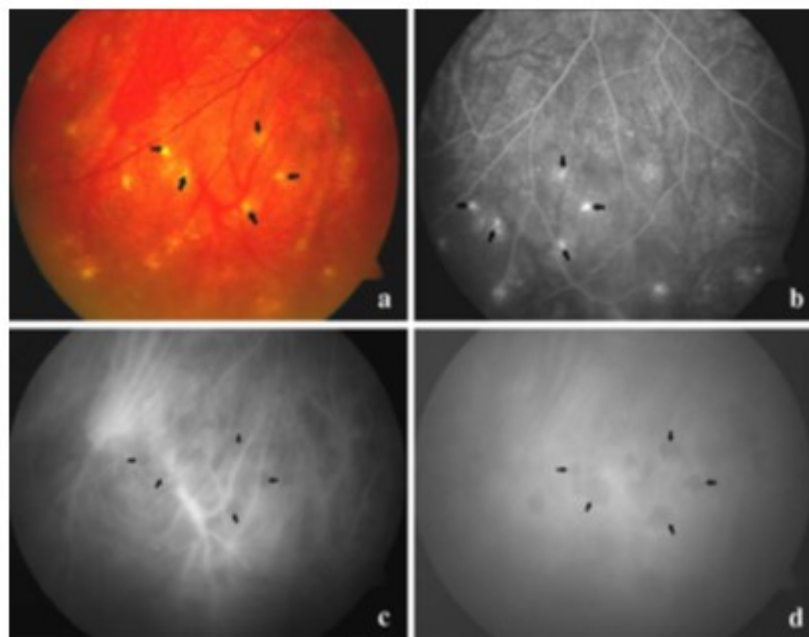
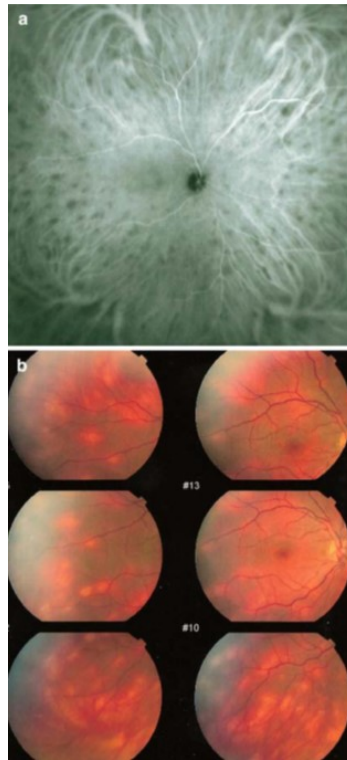


Diffuse choroidal hyperfluorescence



HDD in VKH





Hypofluorescent dark dots indicating choroidal Scarring, do not respond to steroid therapy

Conventional SD-OCT ✓

مدالیتھی بعدی SD-OCT است که برای ارزیابی CME، CNV و raster از retinitis focus استفاده می‌شود Serous detachment. در VKH نیز در OCT دیده می‌شود. تصویر بالا active inflammation با افزایش vitreous signal را نشان می‌دهد و پس از درمان، hyper signal ناپدید می‌شود Choroidal thickness در uveitis به دلیل

increased choroidal vascularity افزایش می‌یابد و در درمان کاهش می‌یابد Optic . nerve head status نیز در rasters بررسی می‌شود. Raster از retina focus در تشخیص علل مختلف کمک می‌کند. در toxoplasmosis، round-shaped و thickened posterior hyaloid، full-thickness hyperreflectivity hyperreflective dots دیده می‌شود که حتی در معاینه در موارد شدید قابل مشاهده است Localized choroidal thickening . زیر lesion و significant shadowing نیز در toxoplasmosis دیده می‌شود، برخلاف Oval-shaped surface retinal deposits و round posterior hyaloid depositions نیز در toxoplasmosis گزارش شده‌اند.

در cytomegalovirus، posterior hyaloid ممکن است thickened باشد، اما cellular aggregates خطی و necrotic هستند Choroidal thickness . کمتر افزایش می‌یابد و shadowing دیده نمی‌شود. Lacunae و small cystic spaces در outer nuclear layer و vertical stripes نیز در cytomegalovirus گزارش شده‌اند. در fundus photograph یک fungal ball، endogenous Candida endophthalmitis در macula و raster آن hyperreflectivity در inner retina با rainy cloud appearance را نشان می‌دهد Volcano . یا firecracker appearance در cytomegalovirus retinitis نیز گزارش شده است.

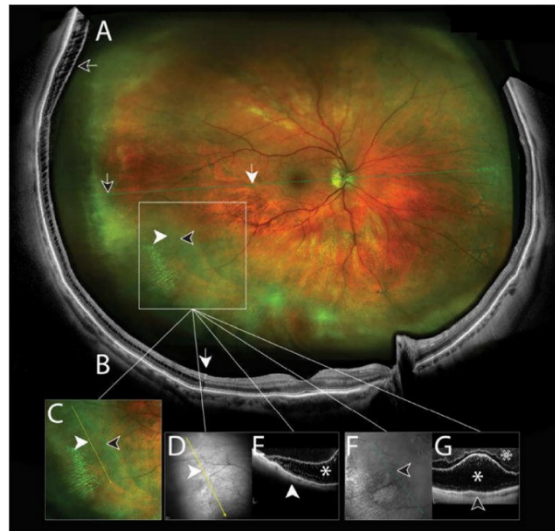
OCT برای پایش تغییرات retina نیز استفاده می‌شود. یک بیمار toxoplasmic lesion داشت که در روزهای اولیه complete destruction رخ داد، اما در ۳ تا ۴ ماه regenerated شد.

در uveitis های همراه با serous detachment مانند VKH، OCT در تشخیص اولیه و پیگیری کمک می‌کند. در VKH، neurosensory detachment، RPE folds یا undulation و fleck-like hyperreflective dots در FAF دیده می‌شود، در حالی که در PED، CSR، bulging RPE و SRF بدون hyperreflectivity داریم Cells . در vitreous و optic disc hyperemia در تمایز این دو کمک می‌کند.

EDI-OCT ✓

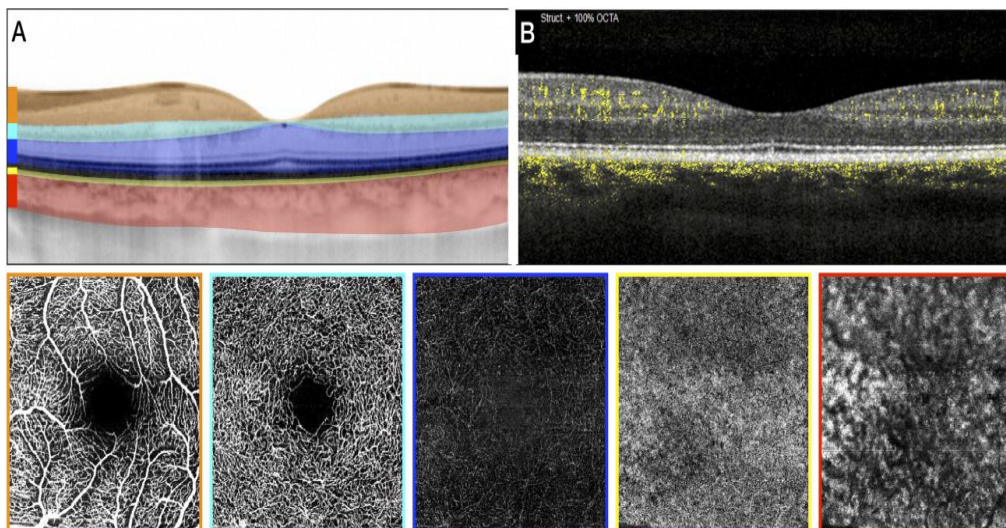
تفاوت با conventional OCT در تمرکز است. در conventional، signal strength در retina واضح است، اما choroid کمتر دیده می‌شود. در EDI، signal strength به سمت choroid افزایش یافته و vitreous کمتر دیده می‌شود Swept-source OCT . wide-field هر دو را خوب نشان می‌دهد.

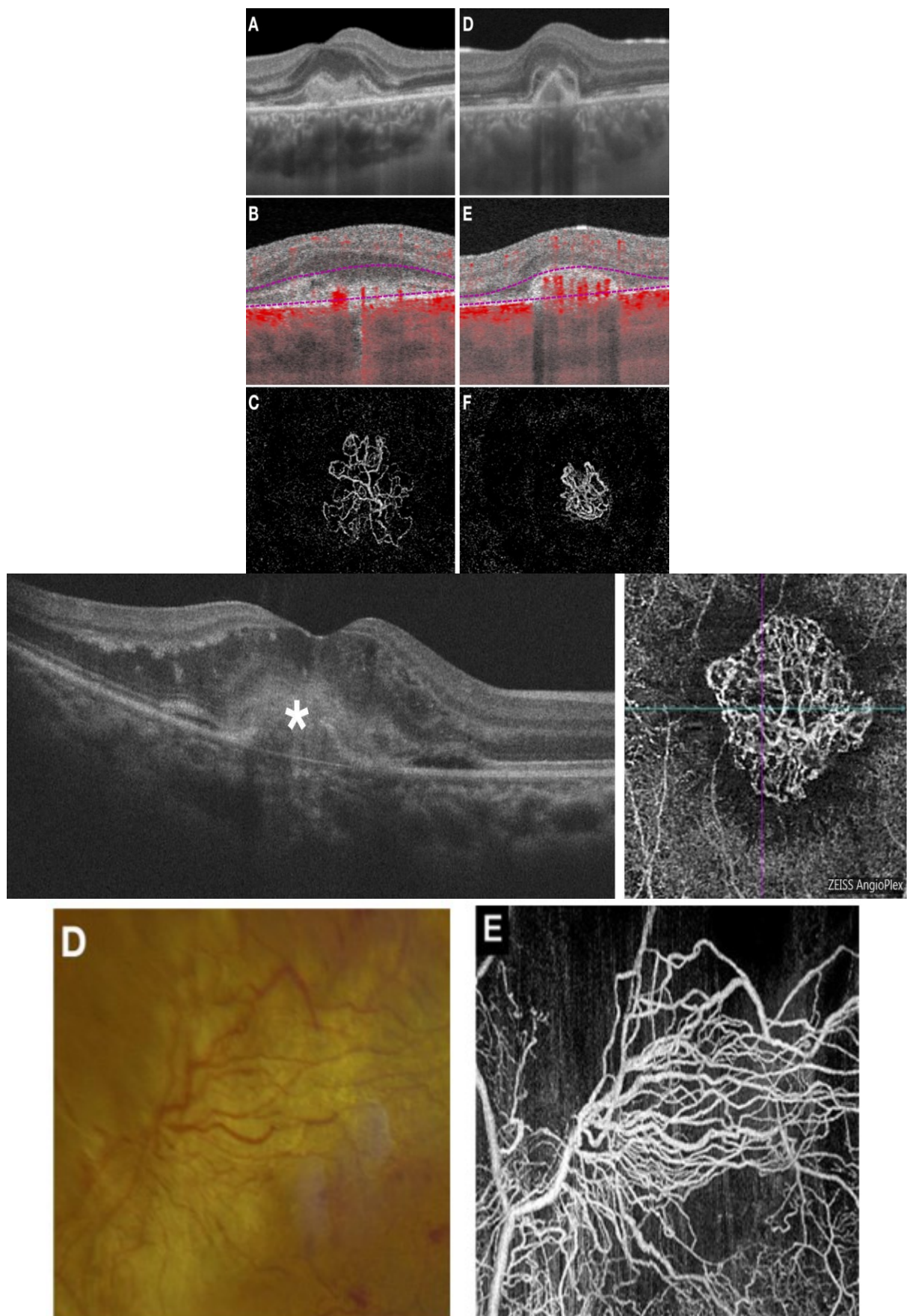
در EDI-OCT، diffuse choroidal thickening در stromal choroiditis مانند VKH مشخص‌تر است. Choroidal granulomas نیز دیده می‌شوند Large inflammatory granuloma hyperreflective با vessels shadow اما، brighter signal است Contact sign در TB inflammatory granuloma. EDI-OCT می‌کند RPE و neurosensory retina adhesion بین می‌شود که recurrence مفیدتر از ICGA است. پیگیری granulomas و VKH برای تخمین

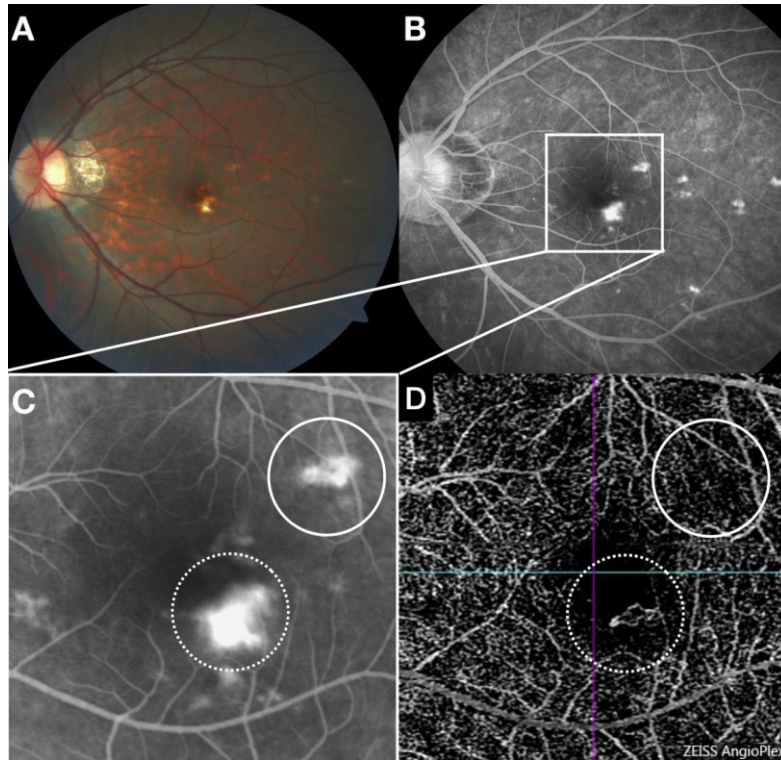


OCTA ✓

آخرین تکنیک تصویربرداری OCTA است که برای تشخیص inflammatory CNV، active choroidal inflammatory lesions و بررسی vascular patterns خاص مانند Behcet استفاده می‌شود. Flow voids در choriocapillaris در OCTA دیده می‌شود. جایگزین FA یا ICGA نیست، اما مکمل آن‌هاست.







✓ جمع‌بندی تصویربرداری

تصویربرداری چندوجهی در تشخیص differential diagnoses، تشخیص زودهنگام، شروع سریع درمان، پیگیری بهتر و بهبود پیش‌آگهی بیماران بسیار کمک می‌کند.

✓ درمان Non-Infectious Uveitis

مهم‌ترین نکته در شروع درمان، رد کردن infectious uveitis است. این بسیار مهم است، زیرا اگر بیماری عفونی باشد، کورتیکواستروئید سیستمیک می‌تواند وضعیت را بدتر کند. ابتدا باید infection را رد کنیم. برای non-infectious uveitis، باید مشخص کنیم آیا بیماری isolated است یا به systemic disease مرتبط است، زیرا استراتژی درمان متفاوت است. اگر بیماری چشمی خفیف باشد، شاید با درمان موضعی بتوان آن را کنترل کرد، اما اگر CME یا posterior involvement باشد، درمان باید تهاجمی‌تر باشد. در بیماری‌هایی مانند Behcet، درمان موضعی کافی نیست و باید از ابتدا سیستمیک باشد. شرایط بیمار، مانند دیابت کنترل‌نشده، نیز در انتخاب درمان تأثیر دارد.

اصل درمان، حذف سریع تهدید بینایی و پیشگیری از عوارض است. هر عود، بخشی از بینایی را از دست می‌دهد و عوارض ایجاد می‌کند. علائم چشمی و غیرچشمی باید همزمان کنترل شوند. در بیماری‌های سیستمیک مانند Behcet یا JIA، ارزیابی

مفاصل و بیماری سیستمیک ضروری است. بیمار نباید بیش از ۳ ماه با دوز بالای ۱۰ میلی گرم در روز کورتیکواستروئید نگه داشته شود؛ در این صورت، باید به steroid-sparing یا immunomodulatory treatments برویم. Uveitis های sight-threatening (مانند severe vitreitis، posterior، central، occlusive، vasculitis، و macular edema) نیاز به درمان سریع با کورتیکواستروئید سیستمیک دارند. اگر کوچکترین شکی به عفونی بودن وجود دارد، کورتیکواستروئید شروع نشود. اگر non-infectious تأیید شد، درمان سیستمیک شروع می شود، اما برای کنترل طولانی مدت، اگر بیمار به بیش از ۱۰ میلی گرم در روز کورتیکواستروئید برای بیش از ۳ ماه نیاز داشت، باید به immunosuppressive drugs برویم. در این بین، تزریقات periocular یا intraocular کورتیکواستروئید نیز می توانند برای کنترل التهاب استفاده شوند. در حملات حاد شدید، pulse high-dose کورتیکواستروئید برای تثبیت سریع التهاب داده می شود. حتی در anterior uveitis شدید در حمله اول، اگر non-infectious باشد و التهاب شدید، درد شدید و تزریق شدید داشته باشد، کورتیکواستروئید خوراکی تجویز می شود. هدف اصلی، سرکوب سریع التهاب برای پیشگیری از عوارض بعدی است.

✓ راهنمای تجویز کورتیکواستروئید سیستمیک در NIU

برای تجویز کورتیکواستروئید خوراکی، دوز ۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در روز (حداکثر ۶۰ تا ۸۰ میلی گرم) داده می شود. اگر بیش از این نیاز باشد، pulse steroid داده می شود. حداقل دوز نگهدارنده ۷/۵ میلی گرم در روز است. باید طی ۶ تا ۸ هفته کورتیکواستروئید را taper کرده و به دوز نگهدارنده برسیم. روش tapering:

- بالای ۴۰ میلی گرم: 每周 کاهش ۱۰ میلی گرم.
 - ۲۰ تا ۴۰ میلی گرم: 每周 کاهش ۵ میلی گرم.
 - ۱۰ تا ۲۰ میلی گرم: 每周 کاهش ۲/۵ میلی گرم.
- بعد از رسیدن به ۱۰ میلی گرم، فاصله ها طولانی تر می شود. بیماران باید از نظر دیابت، فشارخون و پروفایل لیپید بررسی شوند Bone mineral density. در ۳ ماه اول و سپس سالانه بررسی شود. عوارضی مانند femoral head necrosis، myopathies، شدید و عفونت زوستر در این بیماران شایع تر است. کلسیم و ویتامین D به عنوان مکمل ضروری اند. در زنان یائسه، استروژن نیز باید در نظر گرفته شود. بیماران طولانی مدت باید با مشاوره روماتولوژی تحت نظر باشند.

برای IV، دوز ۲۵۰ میلی‌گرم هر ۶ ساعت برای ۳ تا ۵ روز بر اساس شدت uveitis و در Behcet، ۱۵ تا ۳۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم در روز به صورت تقسیم شده است. این تا ۵ روز ادامه یافته و سپس با prednisone خوراکی تا ۳ تا ۶ هفته به آرامی taper می‌شود.

✓ موارد نیاز به Immunomodulatory از ابتدا

در برخی موارد، مانند Behcet با posterior involvement، باید همزمان با کورتیکواستروئید، immunomodulatory شروع شود، چون اثر این داروها ۴ تا ۶ ماه طول می‌کشد. در Behcet، حتی اگر anterior uveitis باشد، باید FA برای رد posterior involvement انجام شود. اگر یک چشم درگیر باشد یا بیماری‌هایی مانند VKH، idiopathic uveitis corticosteroid-dependent یا refractory، یا در کودکان با دوز بالای ۰/۱ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم روزانه کورتیکواستروئید، باید immunosuppressive شروع شود. این داروها حداقل ۱ تا ۲ سال ادامه می‌یابند و اگر بیمار relapse-free بود، به آرامی taper می‌شوند. قطع ناگهانی ممنوع است.

✓ Steroid-Sparing IMT

داروهای غیراستروئیدی شامل conventional IMT، biologics و immunomodulators هستند.

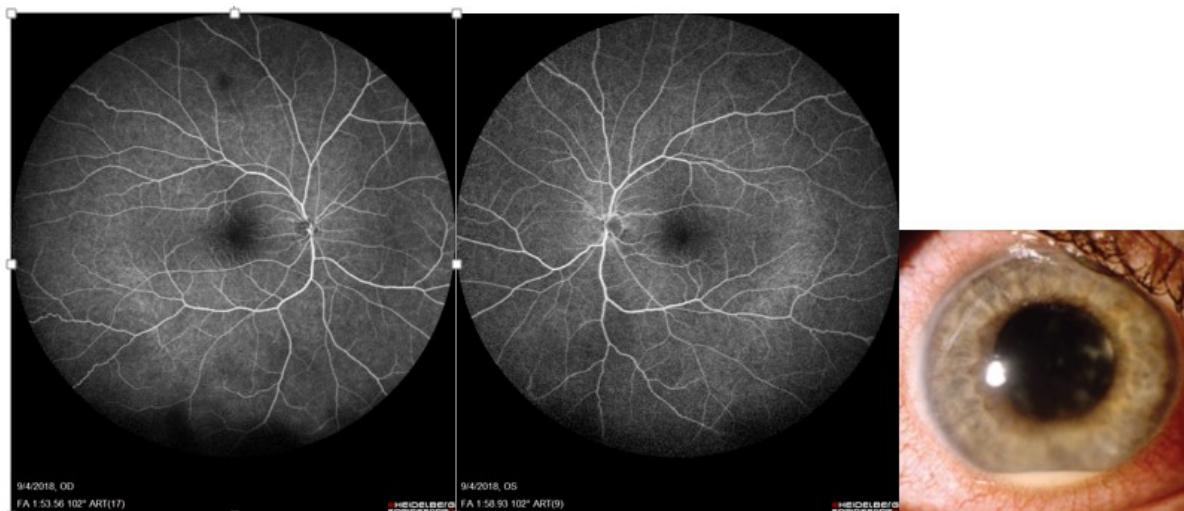
• الگوریتم درمان

در Behcet و بیماری‌های sight-threatening، از قوی‌ترین داروها شروع کرده و به تدریج کاهش می‌دهیم. در بیماری‌های دیگر، از داروهای ضعیف‌تر شروع کرده و در صورت عدم پاسخ، به قوی‌تر می‌رویم.

✓ درمان Ocular Behcet

در Behcet، به دلیل خطر عود و عوارض شدید مانند درگیری optic nerve یا macula، درمان باید تهاجمی باشد FA. ضروری است، چون تغییرات subclinical را نشان می‌دهد. بیمار با hypopyon و تشخیص anterior uveitis، اگر posterior involvement نداشته باشد، می‌تواند با درمان موضعی و Azathioprine درمان شود. بیماران جوان‌تر، به ویژه مردان، شدت بیماری بیشتری دارند و نیاز به درمان تهاجمی‌تر دارند. در non-anterior uveitis با severe vasculitis، حتی با VA ۱۰/۱۰، درمان

سیستمیک کورتیکواستروئید و Cimora (Adalimumab) از ابتدا شروع می‌شود. اگر کنترل نشد، Azathioprine اضافه می‌شود.



✓ Conventional Immune-Modulatory Therapy

داروهای متداول شامل (Methotrexate, Azathioprine, CellCept)، antimetabolites، alkylating agents (Cyclophosphamide) و T-cell inhibitors (Cyclosporine، Tacrolimus) هستند. دوز Methotrexate ۰/۳ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم هفتگی است. به صورت خوراکی یا زیرجلدی استفاده می‌شود. در صورت تهوع شدید، فرم تزریقی بهتر است. عارضه اصلی toxicity و سرکوب ایمنی است. CBC در ۳ ماه اول ماهانه و سپس هر ۳ ماه بررسی می‌شود Cyclosporine. به دلیل nephrotoxicity و Tacrolimus به دلیل هزینه و کمیابی کمتر استفاده می‌شوند. Cyclophosphamide در Behcet و scleritis مؤثر است، اما به دلیل عوارضی مانند infertility در مردان کمتر استفاده می‌شود.

✓ انتخاب IMT

Cyclosporine اثر سریع‌تری دارد و برای قطع سریع کورتیکواستروئید مناسب است. Methotrexate (اثر دیرتری) تا ۶/۵ ماه (دارد، اما در کودکان و JIA انتخاب اول است). CellCept روزانه مصرف می‌شود و گران‌تر است. انتخاب دارو به محل آناتومیک، بیماری، شرایط سیستمیک و هزینه بستگی دارد. در anterior uveitis، Methotrexate و CellCept، در intermediate uveitis، Azathioprine یا Mycophenolate و در posterior uveitis، CellCept بهتر عمل می‌کنند. در JIA و scleritis، Methotrexate انتخاب اول است. مشاوره با روماتولوژی ضروری است.

✓ Biological Therapies

داروهای بیولوژیک انتخابی‌تر عمل می‌کنند و cytokines را غیرفعال می‌کنند. Anti-TNF ها (Adalimumab/Cimora, Infliximab/Remicade) سردسته هستند. Etanercept (Altebrel) برای uveitis مناسب نیست و حتی ممکن است uveitis ایجاد کند. Adalimumab به دلیل تزریق زیرجلدی هر ۲ هفته و سهولت، ارجح است. Infliximab نیاز به انفوزیون وریدی دارد و عوارض انفوزیون بیشتری دارد-Interferon. alpha، Tocilizumab (anti-IL-6)، Rituximab (anti-CD20) و Anakinra نیز استفاده می‌شوند (JAK inhibitors). Janus kinase inhibitors (JAK inhibitors) جدیدتر هستند و به صورت خوراکی در دسترس‌اند.

Adalimumab در Behcet، seronegative arthropathies، JIA و sarcoidosis مؤثر است و تنها داروی دارای تأییدیه FDA برای uveitis است. دوز Adalimumab: loading dose ۸۰ میلی‌گرم در روز اول، ۴۰ میلی‌گرم یک هفته بعد و سپس هر ۲ هفته ۴۰ میلی‌گرم. در کودکان: زیر ۱۵ کیلوگرم، ۱۰ میلی‌گرم هفتگی؛ ۱۵ تا ۳۰ کیلوگرم، ۲۰ میلی‌گرم؛ بالای ۳۰ کیلوگرم، ۴۰ میلی‌گرم هر ۲ هفته. عوارض anti-TNF شامل فعال‌سازی (HIV, HBV, HCV) و TB latent است. ANA برای رد lupus-like reaction و family history of MS یا 'Devic disease' بررسی شود. در intermediate uveitis، به دلیل خطر MS، anti-TNF با احتیاط استفاده شود. خطر lymphoma کمی افزایش می‌یابد Methotrexate. برای کاهش tolerance گاهی ترکیب می‌شود.

Rituximab در intraocular lymphoma، scleritis و موارد مقاوم مؤثر است. دوز ۱ میلی‌گرم در ۱/۰ سی‌سی به صورت intravitreal تزریق می‌شود Interferon-alpha. در Behcet و uveitic macular edema مقاوم و Tocilizumab در JIA و Behcet مقاوم استفاده می‌شود (JAK inhibitors) (Baricitinib, Tofacitinib/Xeljanz). در موارد مقاوم به biologics و conventional drugs مؤثرند.

✓ پایش پارامترها

قبل از شروع immunosuppressive drugs، CBC، LFT، kidney function، ESR، CRP و عفونت‌ها (TB)، (hepatitis بررسی شوند. در طول درمان، PPD سالانه و CBC هر ۲ تا ۳ ماه انجام شود.

✓ مطالعه‌ی Real-World

مطالعه‌ی جالبی توسط International Study Group for Systemic Non-Infectious Uveitis انجام شده که تجربیات متخصصان بزرگ uveitis را گزارش کرده‌اند. در دنیای واقعی، درمان‌های توصیه‌شده نشان داده‌اند که Methotrexate به‌عنوان انتخاب اول در دسته‌ی conventional و Adalimumab در دسته‌ی biologics برای اکثر متخصصان انتخاب اول هستند.

✓ الگوریتم‌های درمانی برای NIU

در کودکان با uveitis، scleritis یا choroiditis، اگر بیمار با کمتر یا مساوی ۳ قطره در روز کنترل نشد، از ابتدا به immunosuppressive بروید. ابتدا درمان موضعی شروع می‌شود و اگر بیمار با کمتر یا مساوی ۳ قطره در روز کنترل شد، می‌توان آن را ادامه داد؛ اما اگر عود کرد، انتخاب اول Methotrexate است و اگر با Methotrexate کنترل نشد، Adalimumab انتخاب بعدی است.

در بزرگسالان با choroiditis یا panuveitis، اگر با prednisone کمتر از ۷/۵ میلی‌گرم در روز کنترل نشد یا بیماری‌هایی مانند PIC، VKH، etçBeh یا multifocal نیاز به IMT از ابتدا دارند، انتخاب اول CellCept است. اگر پاسخ نداد، second-line شامل Cyclosporine یا Tacrolimus است. در صورت عدم پاسخ به combination این‌ها، به biologics (Adalimumab) می‌رویم.

✓ Uveitis در Pars-Plana Vitrectomy

از vitrectomy در مواردی برای درمان و بهبود بینایی در بیمارانی که vitreitis دارند استفاده می‌شود. این نیز جزء درمان‌هایی است که باید در نظر گرفته شود.

✓ Local Steroids

یکی از مهم‌ترین درمان‌ها برای کنترل عودهای گاه‌به‌گاه التهاب، درمان‌های periocular یا intraocular است. برای flare های anterior، از قطره استفاده می‌کنیم. نکته این است که Prednisolone acetate مؤثرتر از Betamethasone است، چون نفوذ به AC بالاتری دارد. Prednisolone یا برندهای مشابه به‌عنوان انتخاب اول استفاده شوند Tapering. قطره‌ها باید مانند خوراکی، بسیار آهسته باشد. گاهی بیمار با یک قطره یا یک روز در میان کنترل می‌شود. در حمله‌ی اول anterior uveitis، اگر قطره قطع شود، بیمار دوباره flare می‌کند، چون التهاب اولیه کامل کنترل نشده

است. بیمار باید ۲ تا ۳ ماه قطره استفاده کند. با کمتر از ۳ بار در روز، معمولاً آسیب نمی‌بیند. آسیب ناشی از التهاب بسیار بیشتر از خطر کاتاراکت یا گلوکوم است. اگر بیمار کنترل نشود، مجبور به استفاده از کورتیکواستروئید بیشتر سیستمیک یا موضعی می‌شویم. اگر بیمار photophobia دارد، tapering را آهسته‌تر کنید. داروهای cycloplegic و میدریاتیک برای پیشگیری از تشکیل PS و شکستن آن ضروری‌اند. Dexamethasone به دلیل گرانی کمتر استفاده می‌شود. تزریقات periocular یا intraocular Triamcinolone نیز استفاده می‌شوند.



Steroid Implants ✓

ایمپلنت Ozurdex به صورت تزریقی با دستگاهی که مانند سوزن عمل می‌کند، وارد چشم می‌شود. ایمپلنت Retisert (Fluocinolone) نیاز به vitrectomy و کاشت در چشم دارد که بسیار سخت و گران است و در ایران موجود نیست. تجربه‌ی من نشان می‌دهد که با هزینه‌ی ۲۰ میلیون تومانی Ozurdex، Triamcinolone با هزینه‌ی ۱۰ تا ۲۰ هزار تومان تقریباً همان اثر را دارد، اگرچه اثر Ozurdex ممکن است یک ماه بیشتر طول بکشد. خطر کاتاراکت با Ozurdex بیشتر از Triamcinolone به نظر می‌رسد.



Suprachoroidal Steroids ✓

درمان جالب دیگر، تزریق suprachoroidal استروئید با دستگاه خاص است. مطالعات نشان داده‌اند که مؤثر است، اما هنوز فراگیر نیست. درمان intravitreal Methotrexate نیز برای کنترل کوتاه‌مدت التهاب در lymphoma، CME و uveitis مقاوم استفاده می‌شود.

✓ Uveitis و بارداری

بسیاری از بیماران ما خانم‌های جوانی هستند که می‌خواهند باردار شوند یا باردارند. در بارداری، سیستم ایمنی سرکوب می‌شود و بیماری‌های ایمونولوژیک و flare ها کاهش می‌یابند. ماه اول ممکن است افزایش التهاب باشد، اما سپس کاهش می‌یابد. تا ۶ ماه پس از زایمان، ریسک rebound التهاب وجود دارد، بنابراین بیمار باید بلافاصله پس از زایمان تحت نظر باشد. کورتیکواستروئید در سه‌ماهه‌ی اول ممنوع است، چون خطر cleft palate دارد. پس از سه‌ماهه‌ی دوم می‌توان شروع کرد. تنها IMT مجاز در بارداری Azathioprine است Methotrexate و. Mycophenolate باید حداقل ۶ ماه قبل از بارداری قطع شوند. در بیمارانی که مشروبات الکلی مصرف می‌کنند، Methotrexate ندهید و IMT دیگری انتخاب کنید. Anti-TNF در بارداری قابل‌استفاده است، اما بهتر است در سه‌ماهه‌ی اول استفاده نشود.

✓ عوارض درمان Uveitis با Intravitreal Steroid

مقایسه نشان می‌دهد افزایش IOP با Triamcinolone حدود ۳۲ درصد و با Ozurdex ۱۱ تا ۱۵ درصد است. خطر عفونت پس از تزریقات استروئیدی و CME و ARMD نیز بالاست. دوز ۴۰۰ میکروگرم در ۰/۱ سی‌سی یا ۴ میلی‌گرم در ۰/۱ سی‌سی برای uveitis استفاده می‌شود.

✓ نتیجه‌گیری

ابتدا تشخیص دهید و اگر non-infectious بود، سریع با کورتیکواستروئید شروع کنید. اگر التهاب شدید و وابسته به کورتیکواستروئید بود و نتوان به کمتر از ۱۰ میلی‌گرم در روز رساند، به immunosuppressive و biologics بروید. در Behcet، biologics به‌عنوان first-line شروع شوند. درمان‌های موضعی به‌عنوان مکمل در نظر گرفته شوند. در بیماران با عود مکرر یا عدم پاسخ، دوباره ارزیابی کنید، زیرا ممکن است عفونی یا masquerading malignancy باشد، به‌ویژه در سنین بالا. همیشه به

تشخیص خود شک کنید و اگر بیمار پاسخ نمی‌دهد، دارو را افزایش ندهید، بلکه دوباره ارزیابی کنید.