

دکتر مریم آل طه - پان یووویت ناشی از وگت - کویاناگی - هارادای کودکی

## Pediatric Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-Associated Panuveitis: Clinical Course and Management

Aletaha M, MD; Soheilian M, MD

**Purpose:** To assess the clinical course, determine the efficacy and safety of oral methotrexate in the control of intraocular inflammation and evaluate the outcomes of lensectomy-vitreotomy and goniosynechiolysis in pediatric VKH-associated panuveitis.

**Methods:** In this retrospective non-comparative interventional case series, 10 patients (20 eyes) with pediatric VKH-associated panuveitis (onset of disease at age 14 years or younger) were studied. All patients underwent stepwise medical treatment consisting of oral prednisolone (0.5-1 mg/kg), supplemented by oral methotrexate (5-7.5 mg/wk) in refractory cases. Surgical intervention was performed for complications such as visually significant cataracts and secondary glaucoma and included pars plana lensectomy-vitreotomy and peripheral anterior synechiolysis in a one-stage procedure. Control of inflammation, corticosteroid requirement, visual acuity, and intraocular pressure (IOP) were the main outcome measures.

**Results:** Ten consecutive patients with minimum follow up of six months were analyzed. All patients were initially treated with oral corticosteroids; methotrexate was additionally required in six subjects. In all eyes, inflammation decreased and vision was preserved or improved. Side effects of methotrexate were mild and transient. Nine eyes of five patients underwent combined lensectomy and vitrectomy. The procedure was successful in all eyes without any exacerbation of inflammation. Eight eyes had elevated IOP, six of which underwent peripheral anterior synechiolysis at the time of lensectomy-vitreotomy. IOP was controlled after the procedure in all eyes with timolol only. Overall, final visual acuity was  $\geq 20/40$  in 30% of the eyes and  $< 20/200$  in only 20%.

**Conclusion:** Pediatric VKH-associated panuveitis seems to follow an aggressive course; the rate of cataracts and secondary glaucoma seems to be high. Oral methotrexate is a safe and effective adjunct and displays steroid-sparing properties in the control of inflammation. Surgical interventions including peripheral anterior synechiolysis in addition to pars plana lensectomy and vitrectomy may be effective in controlling IOP in eyes with cataract and glaucoma.

**Key Words:** Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) syndrome, children, panuveitis

- Bina J Ophthalmol 2006; 11 (4): 505-513.

### پان یووویت ناشی از وگت-کویاناگی-هارادای کودکی: سیر بالینی و درمان

دکتر مریم آل طه<sup>۱</sup>، دکتر مسعود سهیلیان<sup>۲</sup>

#### چکیده

**هدف:** ارزیابی سیربالینی بیماری و اثربخشی و بی‌زیانی متوترکسات در مهار التهاب داخل چشمی و ارزیابی نتایج لنزکتومی - ویتروکتومی و گونیوسینکیولایزیس در پان یووویت ناشی از وگت - کویاناگی - هارادای کودکی (pediatric VKH).  
**روش پژوهش:** مطالعه بر روی ۲۰ چشم از ۱۰ بیمار مبتلا به پان یووویت ناشی از VKH کودکی (یعنی با شروع در ۱۴ سالگی یا پیش از آن) انجام شد. در همه بیماران، از درمان گام به گام طبی شامل پردنیزولون خوراکی (۱-۰/۵ mg/kg) و متوترکسات تکمیلی به صورت خوراکی (۵-۷/۵ mg)، یک بار در هفته) در موارد مقاوم استفاده شد. جراحی برای درمان

عوارض بیماری از قبیل آب‌مرورید دارای اهمیت از نظر بینایی و گلوکوم ثانویه به کار گرفته شد که شامل لنزکتومی- ویتراکتومی پارس پلانا با یا بدون سینکیولایزیس محیطی قدامی به صورت یک مرحله‌ای بود. پیامدهای اصلی مورد سنجش شامل مهار التهاب، میزان کورتیکواستروئید مورد نیاز، حدت بینایی و فشار داخل چشمی (IOP) بودند. حداقل مدت پی‌گیری ۶ ماه بود.

**یافته‌ها:** همه بیماران در ابتدا با کورتیکواستروئید موضعی و خوراکی درمان شده بودند. در ۶ بیمار، متوترکسات نیز اضافه شده بود. در همه چشم‌ها، التهاب کاهش یافت. عوارض جانبی متوترکسات در حد خفیف و گذرا بودند. در ۹ چشم از ۵ بیمار، لنزکتومی- ویتراکتومی انجام شد که در همه موارد موفق بود و موجب هیچ گونه تشدید در التهاب نگردید. در ۸ چشم IOP بالا بود که در ۶ مورد، سینکیولایزیس محیطی قدامی همراه با لنزکتومی- ویتراکتومی انجام شد. بعد از عمل، IOP در همه موارد همراه با مصرف تیمولول، کنترل شده بود. حدت بینایی در همه موارد حفظ شد یا بهبود یافت. دید نهایی در ۳۰ درصد بیماران  $\geq 20/40$  و تنها در ۲۰ درصد بیماران کم‌تر از ۲۰/۲۰۰ بود.

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد که سیر پان‌یوویت ناشی از VKH کودکی، وخیم‌تر و میزان وقوع آب‌مرورید و گلوکوم ثانویه در آن بالاتر باشد. متوترکسات خوراکی به عنوان یک داروی تکمیلی، درمان موثر و بی‌زیانی است و دارای اثرات کاهنده کورتیکواستروئید مورد نیاز برای کنترل التهاب نیز می‌باشد. مداخلات جراحی شامل سینکیولایزیس در همراهی با لنزکتومی- ویتراکتومی پارس پلانا ممکن است در کنترل IOP در چشم‌های دچار آب‌مرورید و گلوکوم ثانویه، موثر باشند.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۵؛ دوره ۱۱، شماره ۴: ۵۱۳-۵۰۵.

• پاسخ‌گو: دکتر مسعود سهیلیان (e-mail: masoud\_soheilian@yahoo.com)

- ۱- فلوشیپ اکولوپلاستیک و استرایسیم- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
  - ۲- استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- تهران- پاسداران- بوستان نهم- بیمارستان لبافی‌نژاد- مرکز تحقیقات چشم  
• این مقاله جهت انتشار در Occul Immunol Inflamm پذیرفته شده است.

تاریخ دریافت مقاله: ۵ اردیبهشت ۱۳۸۵

تاریخ تایید مقاله: ۵ تیر ۱۳۸۵

## مقدمه

کودکی، وخیم‌تر است و موجب عوارض تهدیدکننده بینایی از قبیل آب‌مرورید، گلوکوم و نورگزیایی مشیمیه می‌گردد.<sup>۱۲</sup> این بیماری در کودکان معمولاً به صورت یک چالش درمانی برای پزشک معالج تظاهر پیدا می‌کند؛ زیرا مهار التهاب در این موارد مشکل‌تر است و جراحی موجب افزایش خطر التهاب بعد از عمل، مشکل در بازگرداندن بینایی و نیاز به درمان تنبلی چشم می‌گردد.<sup>۱۲</sup> به علاوه، تحمل نسبت به درمان بلندمدت با کورتیکواستروئید سیستمیک در کودکان، محدود است و دچار عوارض جانبی، به ویژه عقب‌افتادگی رشدی می‌گردند. بنابراین، ممکن است برای کنترل التهاب در موارد مقاوم، به داروهای کاهنده نیاز به استروئید، نظیر متوترکسات نیاز باشد.

متوترکسات یک ترکیب ضد‌متابولیت است که در درمان اختلالات التهابی گوناگون چشمی به کار گرفته شده است. براساس اطلاع ما، تاکنون گزارشی از استفاده از متوترکسات در

سندرم وگت- کویاناگی- هارادا (VKH)، یک پان‌یوویت گرانولوماتوی شدید دوطرفه است که با تظاهرات خارج چشمی گوناگونی از جمله در دستگاه عصبی مرکزی، شنوایی و پوستی همراه است.<sup>۱</sup> این تظاهرات، متغیر و وابسته به نژاد می‌باشند. این بیماری با نوسان‌های شدید و فروکش مشخص می‌شود. سیر بالینی VKH متغیر است؛ برخی بیماران ممکن است دارای فعالیت التهابی محدودی باشند ولی برخی دیگر ممکن است دچار حملات مکرر التهاب شدید داخل چشمی همراه با درگیری سگمان خلفی و زوال سریع بینایی شوند.<sup>۲</sup>

این سندرم نوعاً بزرگسالان ۵۰-۲۰ ساله را مبتلا می‌کند ولی موارد معدودی در کودکان خردسال نیز گزارش شده‌اند<sup>۳-۲</sup>. مانند سایر یووویت‌های دوران کودکی، تشخیص یووویت ناشی از VKH نیز اغلب با تاخیر صورت می‌گیرد. یووویت ناشی از

دکتر مریم آل طه - پان یووویت ناشی از وگت - کویاناگی - هارادای کودکی

در هر مرحله از پی گیری، وضعیت های زیر بررسی شدند: میزان واکنش اتاق قدامی و زجاجیه ای، حضور یا پیشرفت چسبندگی خلفی و محیطی، آب مروارید، وجود غشاهای نورگزایی در ماکولا یا پری پاپیلا و میزان IOP.

### درمان دارویی

در آغاز از تجویز مکرر استروئید موضعی و سیستمیک به علاوه تزریق ترنس سیتال استروئید در موارد تشدید حاد استفاده شد. متوترکسات در بیمارانی که پان یووویت فعال داشتند ولی قادر به تحمل کورتیکواستروئیدهای سیستمیک نبودند یا به آن پاسخ نداده بودند و یا کسانی که دچار عوارض جانبی استروئیدها شده بودند؛ به برنامه درمانی اضافه شد. در شروع درمان با متوترکسات، کورتیکواستروئید خوراکی به میزان ۰/۵-۱ mg/kg تجویز می شد تا موجب مهار التهاب تا زمان آغاز اثر متوترکسات گردد. پیش از آن، بیماران برای رد کردن موارد منع مصرف متوترکسات از قبیل اختلال در آزمایش های کارکرد کبدی و کلیوی و شمارش یاخته های خونی، ارزیابی شدند.

بیماران مادامی که متوترکسات دریافت می کردند؛ هر دو ماه ویزیت می شدند و هر ۶ هفته تحت بررسی های آزمایشگاهی شامل شمارش یاخته های خونی، بیلی روبین، آمینوترانسفرازهای کبدی و کراتینین سرم قرار می گرفتند (براساس پیشنهاد های کالج روماتولوژی آمریکا)<sup>۱۵</sup>. در صورت بروز هر گونه اختلال غیرعادی در آزمایش های فوق، متوترکسات قطع می شد.

متوترکسات در آغاز به میزان ۵-۷/۵ mg خوراکی همراه با شام به صورت یک بار در هفته تجویز می شد. در بیمارانی که دچار تهوع و استفراغ می شدند؛ آنتی اسید خوراکی تجویز می گردید. اسید فولیک نیز به میزان یک میلی گرم روزانه داده می شد. میزان متوترکسات براساس پاسخ درمانی و امکان کاهش میزان استروئید، بعد از ۹-۶ هفته از درمان، تعدیل می شد.

میزان متوترکسات، طول درمان، پاسخ بالینی و عوارض درمان ثبت شدند. برای تعیین اثر درمانی متوترکسات داده های آخرین معاینه بالینی پیش از آغاز متوترکسات با داده های آخرین معاینه بالینی در خلال مصرف متوترکسات، مقایسه شدند. این داده ها عبارت بودند از تغییر در حدت بینایی به میزان ۲ خط اسنلن یا بیش تر، تغییر در میزان واکنش اتاق قدامی، تغییر در میزان کورتیکواستروئید خوراکی یا موضعی

درمان پان یووویت ناشی از VKH در بیماران جوان ارایه نشده است. هدف این مطالعه، تعیین تظاهرات و سیر بالینی، عوارض و نتایج بینایی و نیز تعیین اثربخشی و بی زبانی متوترکسات در درمان یووویت ناشی از VKH کودکی بوده است. در این مطالعه، هم چنین اثربخشی مداخلات جراحی از قبیل لنزکتومی و ویتراکتومی پارس پلانا در درمان عارضه آب مروارید و نیز سینکیولایزیز در مهار فشار داخل چشمی (IOP) بالا ارزیابی شده است.

### روش پژوهش

پرونده های ۱۱۲۰ بیمار مبتلا به یووویت که از سال ۱۳۷۴ تا ۱۳۸۱ به بیمارستان لبافی نژاد تهران یا مرکز خصوصی محل فعالیت یکی از نویسندگان (م. س، کلینیک نگاه) مراجعه کرده بودند؛ مورد بررسی قرار گرفتند. در نهایت ۱۰ بیمار مبتلا به پان یووویت ناشی از VKH کودکی (با شروع در ۱۴ سالگی یا پیش از آن) وارد مطالعه شدند. به جز یکی از بیماران، بقیه موارد به نویسندگان مقاله ارجاع شده بودند.

تشخیص VKH براساس معیارهای تشخیصی پیشنهادی کمیته نام گذاری بین المللی که به تازگی بازنگری شده است؛ در نظر گرفته شد<sup>۱۴</sup>. طبق این معیارها، شکل کامل VKH باید همه شرایط ذیل را داشته باشد: (۱) فقدان سابقه ضربه یا جراحی چشمی قبلی، (۲) فقدان شواهد بالینی یا آزمایشگاهی سایر بیماری های چشمی، (۳) درگیری دوطرفه مشخص کننده، (۴) وجود یافته های نورولوژیک یا شنوایی (مننژیسم، وزوز گوش، پلوسیتوز مایع مغزی- نخاعی و (۵) وجود یافته های پوستی (آلوپسی، پولیوزیس، ویتیلیگو). شکل ناکامل بیماری باید شامل ۳ معیار نخست و یکی از معیارهای چهارم یا پنجم باشد. در شکل محتمل بیماری، یعنی بیماری مجزای چشمی، تنها ۳ معیار اول وجود دارند.

همه بیماران تحت معاینه کامل چشم پزشکی شامل معاینه بیومیکروسکوپی با اسلیت لمپ، تونومتری، گونیوسکوپی و افتالموسکوپی قرار گرفتند. بررسی های بیش تر شامل اکوگرافی و آنژیوگرافی با فلورسین نیز در صورت نیاز انجام شدند. حدت بینایی در مراحل مختلف به وسیله تابلوی اسنلن تعیین گردید. زمان شروع و دوره ابتلا به یووویت، یافته های بالینی، داروهای مورد استفاده، مداخلات جراحی و مدت پی گیری ثبت گردید.

مورد نیاز و امکان خارج کردن آب‌مروارید. درجه‌بندی التهاب اتاق قدامی براساس تعریف ارایه‌شده به وسیله Hogan و Kimura صورت گرفت<sup>۱۶</sup>.

در برخی از موارد، برای کنترل IOP بالا، داروهای موضعی ضدگلوکوم از قبیل تیمولول، دورزولامید و هر از گاهی استازولامید خوراکی تجویز شدند.

### مداخله جراحی

مداخله جراحی در بیمارانی انجام شد که در نهایت دچار کدورت قابل ملاحظه عدسی، چسبندگی وسیع خلفی (PS) یا محیطی قدامی (PAS) و IOP بالا شده بودند. جراحی در همه موارد، تحت بی‌هوشی عمومی انجام شد و در همه موارد، یک پریتمی ۱۸۰ درجه صورت پذیرفت. یک کانولای ۴ میلی‌متری در فاصله ۳ میلی‌متر از خلف لیمبوس، به صورت اینفروتیمپورال، به صلبیه ثابت گردید. لنزکتومی، کپسولکتومی خلفی و ویتروکتومی مغزه‌ای (core) یا کامل، در همه موارد، از طریق پارس‌پلانا انجام شدند.

همه چشم‌های دچار آب‌مروارید، دارای PS و PAS وسیع بودند. به علاوه، با توجه به ماهیت پیش‌رونده یوویت و سن پایین بیماران (۱۴ ساله یا کم‌تر)، کارگذاری لنز داخل چشمی انجام نشد. در چشم‌های مبتلا به گلوکوم همراه با PAS وسیع، از طریق تزریق مواد ویسکوالاستیک به داخل زاویه و با کمک اسپاچولای داخل چشمی، عنبیه به آرامی از قرینه جدا شد و سینکیولایزاس صورت گرفت. بعد از تزریق ۴۰۰ میکروگرم دگزامتازون، لبه‌های ملتحمه به هم رسانده شدند و سپس آنتی‌بیوتیک و کورتیکواستروئید زیر ملتحمه‌ای تزریق گردید. به منظور مهار بهتر التهاب بعد از عمل، مقدار کورتیکواستروئید به طور موقت افزایش یافت.

### یافته‌ها

دو تن از بیماران مذکر و ۸ نفر مونث بودند. سن شروع بیماری به طور میانگین  $11/1 \pm 2/9$  سال و بین ۴ تا ۱۴ سال بود. متوسط دوره پی‌گیری  $16/8 \pm 3/7$  ماه بود. شکایت اولیه بیماران در تمام موارد، تاری دید بود. نه بیمار از پان‌یوویت راجعه مزمن رنج می‌بردند و یک بیمار دیگر نیز با افت ناگهانی دید در هر دو چشم ناشی از جداسدگی اگزوداتیو شبکیه به

صورت دوطرفه (نوع حاد) مراجعه کرده بود.

یکی از بیماران به نوع کامل VKH با درگیری چشم، CNS و پوست دچار بود. شش بیمار به نوع غیرکامل VKH مبتلا بودند؛ شامل ۳ بیمار با علائم نورولوژیک (سردرد و وزوز گوش) و ۳ بیمار با نشانه‌های پوستی. سه بیمار نیز فقط درگیری چشمی داشتند (VKH محتمل). ویژگی‌های عمومی بیماران در جدول (۱) ارایه شده است.

### درمان دارویی

درمان دارویی اصلی در همه موارد، تجویز کورتیکواستروئید موضعی، سیستمیک و ترنس‌سپتال) بود. کورتیکواستروئیدهای موضعی، به طور متوسط با  $6 \pm 3/8$  بار در روز شروع شده بودند و دفعات تجویز دارو در همه موارد، بعد از مهار التهاب داخل چشمی، کاهش یافت تا این که در نهایت به  $1/4 \pm 1/5$  بار در روز رسید. تفاوت بین دفعات مصرف کورتیکواستروئید موضعی در آغاز و در ویزیت پایانی، به لحاظ آماری معنی‌دار بود ( $P=0/0001$ ). پردنیزولون خوراکی نیز با مقدار متوسط  $40/5$  میلی‌گرم در روز شروع شده بود و براساس پاسخ بالینی، کاهش یافت تا این که در ۴ بیمار قطع شد و در ۶ بیمار نیز با مقدار متوسط  $12/5$  میلی‌گرم در روز ادامه یافت.

التهاب داخل چشمی تنها در ۳ بیمار، به وسیله کورتیکواستروئید به تنهایی مهار شد که بیمار دچار پان‌یوویت حاد دوطرفه همراه با جداسدگی اگزوداتیو شبکیه نیز از آن جمله بود (بیمار شماره ۱، جدول ۱). این بیمار، تا ۲ سال بعد در وضعیت فروکش به سر می‌برد و هیچ‌گونه علائم خارج چشمی نداشت.

در نهایت، ۷ بیمار به علت عدم تحمل کورتیکواستروئید یا عدم پاسخ یا نامطلوب بودن پاسخ به آن در بلندمدت (با مصرف  $15 \text{ mg} \geq$  پردنیزولون در روز)، نیاز به درمان با متوترکسات پیدا کردند. متوسط فاصله زمانی بین شروع اولین حمله یوویت تا شروع متوترکسات، ۵۸ ماه (۱۲۰-۵ ماه) و متوسط دوره درمان با متوترکسات نیز ۱۷ ماه (۲۹-۶ ماه) بود. همه بیماران در نهایت به متوترکسات به صورت کاهش التهاب اتاق قدامی، پاسخ دادند. میانگین درجه التهاب در آغاز درمان با متوترکسات، ۱/۹ بود که در پایان به حد صفر تا رویت اتفاقی یاخته‌ها (occasional cells) رسید ( $P=0/0001$ ).

جدول ۱- یافته‌های بالینی و دموگرافیک در ۱۰ کودک مبتلا به یوویت ناشی از وگت - کویانگی - هارادا (VKH) با مراجعه متوالی

شماره جنس	سن (سال)	یافته بالینی اصلی	IOP بالا	آب مروارید	CNV	مدت مصرف MTX (ماه)	استروئید موضعی				استروئید خوراکی		یاخته در اتاق قدامی		حدت بینایی		CE سینکولایزیس		
							آغازین		پایانی		آغازین		پایانی		آغازین			پایانی	
							OS	OD	OS	OD	OU	OU	OS	OD	OS	OD		OS	OD
۱	مؤنث ۱۴	ERD, DRA, MPC	-	-	-	-	QID	QID	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	-		
۲	مؤنث ۱۰	PS (OU), BK, DRA	-	(OD)	-	-	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	-		
۳	مذکر ۱۱	PS, PAS, DRA, PD, NVI, BK	(OU)	(OU)	M	-	TID	TID	QID	QID	۱۲۰	۲۰	۲*	۰	۰	++			
۴	مؤنث ۴	PS, DRA, BK, DFN	-	(OU)	PP	-	q2h	q2h	روزانه	روزانه	۱۵	۰	۰	۰	۰	-			
۵	مؤنث ۱۱	PS (OU), DRA, PD	-	-	M	۶	QID	QID	q12h	q12h	۵۰	۱۲٫۵	۳*	۰	۰	-			
۶	مؤنث ۱۲	PS (OU), DRA	-	-	-	۹	QID	QID	q2h	q2h	۲۵	۱۲٫۵	۲*	۰	۰	-			
۷	مذکر ۱۰	NVI, DRA, PS, PAS (OU)	(OU)	(OU)	M	۲۹	QID	QID	TID	TID	۳۵	۷٫۵	۱*	۰	۰	++			
۸	مؤنث ۱۴	DFN, DRA	-	-	PP	۲۲	q2h	q2h	۰	۰	۱۵	۰	۰	۰	۰	-			
۹	مؤنث ۱۱	DFN, PS (OU), PAS (OU), DRA	(OU)	(OU)	M	۲۱	q2h	q2h	۰	۰	۲۵	۰	۰	۰	۰	++			
۱۰	مؤنث ۱۴	PS, PAS (OU), DRA, DFN, MPC	(OU)	(OU)	M	۱۵	QID	QID	روزانه	روزانه	۵۰	۱۰	۳*	۰	۰	++			

IOP: intraocular pressure, CNV: choroidal neovascular membrane, MTX: methotrexate, OD: right eye, OS: left eye, OU: both eyes, CE: cataract extraction, ERD: exudative retinal detachment, DRA: diffuse retinal pigment epithelium alteration, MPC: macular pigmentary change, PS: posterior synechia, BK: band keratopathy, PAS: peripheral anterior synechia, PD: pale disc, NVI: neovascularization at iris, DFN: Dalen-Fuch's nodules, M: macular, PP: peripapillary, QID: 4 items a day, TID: 3 times a day, CF: counting finger, OC: occasional cells

مشیمیه (CNV)، آب مروارید و گلوکوم بودند (جدول ۲).  
در ۷ مورد، شواهد CNV دوطرفه (تصویر ۲) دیده شد که در ۲ مورد در ناحیه پری‌پایلاری قرار داشت. آنژیوگرافی با فلورسین در ۵ مورد دیگر انجام شد که CNV ناحیه ماکولا را تایید نمود. فوتو کوآگولیشن ماکولا در یک چشم دچار ضایعه فعال CNV زیرفوآبی انجام شد و در ۴ بیمار دیگر که دچار CNV پیگمانته بودند؛ به نظر می‌رسید که به سمت فیروز پیش بروند و لذا درمانی صورت نگرفت.

### مداخله جراحی

عارضه آب مروارید دارای اهمیت از نظر بینایی همراه با PS و PAS وسیع در ۹ چشم بروز نمود که در ۸ مورد با افزایش IOP نیز همراه بود. هر ۹ چشم تحت لنزکتومی و ویتراکتومی کامل یا مغزه‌ای به روش پارس پلانا و سایر اقدامات جراحی لازم از قبیل پوپیلوپلاستی قرار گرفتند. حدت بینایی در هر ۹ چشم به میزان بیش از ۲ خط اسنلن بهبود یافت. در ۶ چشم از این ۹ چشم، گلوکوم وجود داشت و IOP آن‌ها با حداکثر درمان دارویی، به خوبی کنترل نشده بود و لذا حین لنزکتومی- ویتراکتومی، تحت سینکیولایزیس محیطی قدامی قرار گرفتند.

والدین یکی از بیماران (بیمار شماره ۲، جدول ۱) از تجویز متوترکسات امتناع ورزید که التهاب بیمار کنترل نگردید و در نهایت دچار کدورت عدسی ناشی از عوارض جانبی کورتیکواستروئید شد و تحت لنزکتومی- ویتراکتومی پارس پلانا در چشم راست قرار گرفت.

یکی از بیماران دچار شواهد اولیه سمیت کبدی شد (افزایش آمینوترانسفراز و بیلی‌روبین سرم) و در نتیجه، میزان متوترکسات کاهش یافت و به تدریج قطع شد. سطح آنزیم‌های کبدی بیمار، پیش از قطع دارو، طبیعی گردید. در این بیمار هم‌چنین یک ظاهر کوشینگویید ایجاد شد که مقدار پردنیزولون خوراکی کاهش یافت.

در سایر موارد، عارضه‌ای از درمان متوترکسات به جز تهوع گذرا، دیده نشد. در خلال دوره درمان با متوترکسات، هیچ کدام از بیماران دچار عود علائم سیستمیک بیماری نشدند و نیازی به تزریق دور چشمی کورتیکواستروئید پیدا نکردند.

### عوارض

عوارض یوویت در بیماران شامل تغییرات پراکنده در ایپی‌تلیوم پیگمانته شبکیه (RPE)، ایجاد غشای نورگ‌زایی

۲۰/۴۰ یا بهتر و ۱۶ چشم دارای دید ۲۰/۲۰۰ یا بهتر بودند. در ۱۳ چشم، حدت بینایی به میزان حداقل ۲ خط اسنلن افزایش یافت ( $P=0.02$ ).

یکی از عوامل مهم ضعف بینایی در ۹ چشم، ایجاد آب‌مروراید بود که با خارج کردن آب‌مروراید، حدت بینایی در همه موارد افزایش یافت. در این بیماران، به علت سن نسبتاً بالا، تنبلی چشم عامل مهمی نبود. تنها یک بیمار (بیمار شماره ۴، جدول ۱) در سن ۴ سالگی مراجعه کرده بود که این بیمار نیز در هر دو چشم، به رغم کدورت عدسی، از دید مناسبی برخوردار بود و لذا، تنها تحت درمان دارویی و درمان تنبلی چشم قرار گرفت. در مواردی که لنزکتومی صورت گرفت؛ از عینک آفاکی برای بازگرداندن بینایی استفاده شد.

### جدول ۳- توزیع فراوانی ۲۰ چشم مورد بررسی براساس حدت بینایی در آغاز و پایان مطالعه

تعداد (درصد)		حدت بینایی
پایان	آغاز	
۶ (۳۰)	۰	۲۰/۲۰-۲۰/۴۰
۱۰ (۵۰)	۸ (۴۰)	۲۰/۵۰-۲۰/۲۰۰
۴ (۲۰)	۱۲ (۶۰)	<۲۰/۲۰۰

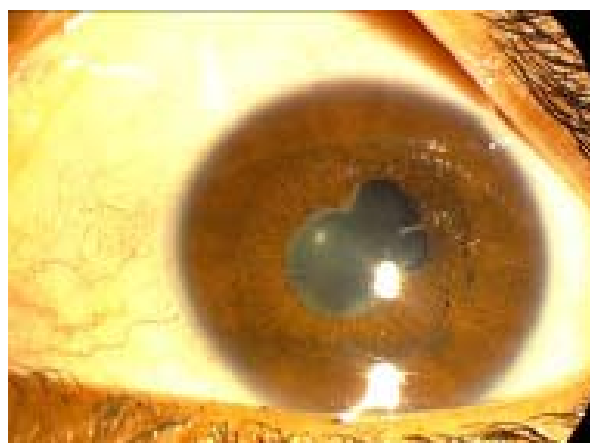
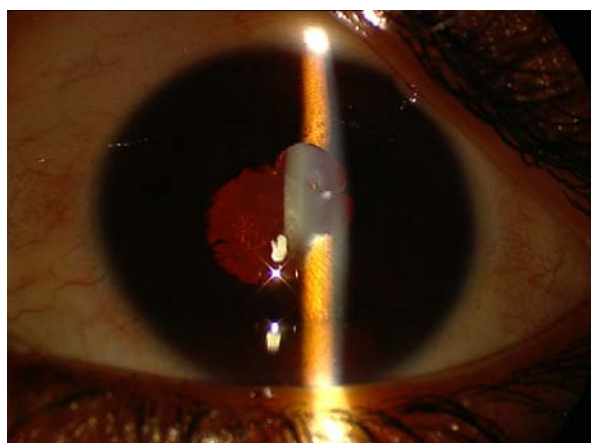
IOP بعد از عمل در همه این موارد با مصرف قطره تیمولول، ۲ بار در روز، تحت کنترل بود. در ۲ چشم از یک بیمار (بیمار شماره ۹، جدول ۱) که مبتلا به گلوکوم بود؛ به علت تحت کنترل بودن IOP قبل از عمل، سینیکیولایزاس صورت نگرفت. در ۶ چشم نیز در دوره قبل از جراحی، ایریدوتومی محیطی با لیزر Nd: YAG انجام شد.

### جدول ۲- توزیع فراوانی ۲۰ چشم براساس عوارض چشمی بووییت ناشی از وگت- کویاناگی- هارادای کودکی

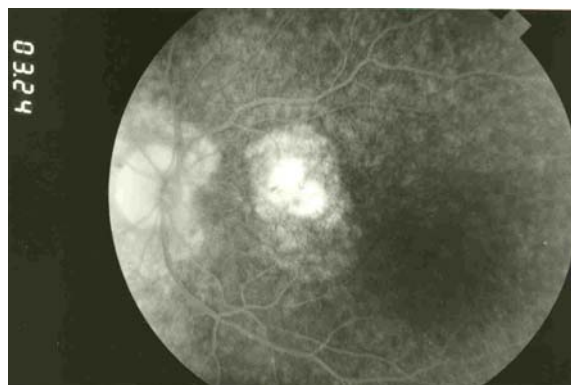
عوارض	تعداد	درصد
تغییرات پراکنده اپی تلیوم پیگمانته شبکیه	۲۰	۱۰۰
نورگزایی زیر شبکیه‌ای	۱۴	۷۰
آب‌مروراید	۱۱	۵۵
گلوکوم	۸	۴۰

### نتایج بینایی

دید بیماران در همه موارد در پایان مطالعه، ثابت مانده یا بهبود یافته بود (جدول ۳). در آغاز مطالعه، ۱۲ چشم دارای دید کمتر از ۲۰/۲۰۰ بودند ولی در پایان مطالعه، ۶ چشم دارای دید



تصویر ۱- عکس گرفته‌شده به وسیله اسلیت‌لمپ از چشم راست (الف) و چپ (ب) در یک دختر ۱۲ ساله (بیمار شماره ۶) مبتلا به بووییت ناشی از سندرم وگت- کویاناگی- هارادا: یک چسبندگی خلفی وسیع و یک غشای فیبرینی را نشان می‌دهد که مردمک را مسدود کرده است.



تصویر ۲- عکس‌های فوندوس چشم راست (الف) و چپ (ب) در یک پسر ۱۰ ساله (بیمار شماره ۷) مبتلا به یووویت دوطرفه ناشی از سندرم وگت- کویاناگی- هارادا که ضایعات دیسکی شکل ماکولا را ثانویه به نورگ‌زایی زیر فوآیی همراه با غالب بودن عروق رتینوکوروئیدی در چشم چپ و نمای غروب خورشید نشان می‌دهد. آنژیوگرافی با فلورسین در چشم راست (ج) و چپ (د) این بیمار، نشان‌دهنده هایپرفلورسانس به علت نورگ‌زایی مشیمیه‌ای و اسکار دیسکی شکل می‌باشد.

مجموعه گزارش شده حاضر، بیش‌تر بیماران بدون علائم التهابی بودند و با افت دید ثانویه به عوارض مخرب بیماری، ارجاع شدند. در مقابل، Read و همکاران<sup>۳</sup> و نیز Rathinan و همکاران<sup>۵</sup> به طور جداگانه بیماران را با یووویت ناشی از VKH در سنین زیر ۱۶ سال گزارش نمودند که عموماً خوب شدند.

سنگ بنای درمان پان‌یووویت همراه با VKH عبارت است از سرکوب التهاب داخل چشمی به وسیله استروئیدها و داروهای تعدیل‌کننده و سرکوب‌کننده دستگاه ایمنی. استروئیدها در مقادیر بالا و دوره‌های طولانی در کودکان می‌توانند زیانبار باشند و موجب افزایش وقوع IOP بالا، آب‌مروراید و عقب‌افتادگی رشدی شوند. این ملاحظات موجب می‌شوند که در کودکان، هرچه زودتر از داروهای کاهنده نیاز به استروئید از جمله متوترکسات یا سیکلوسپورین استفاده شود.

اکثر بیماران ما دچار پان‌یووویت مزمن دوطرفه بودند و تنها یک بیمار در مرحله التهاب حاد با جدادگی دوطرفه اگزوداتیو شبکیه مراجعه نمود که به خوبی به کورتیکواستروئید خوراکی به تنهایی پاسخ داد. سایر بیماران دچار عوارض التهاب طول‌کشیده و ضایعاتی از قبیل تغییرات RPE، گلوکوم، آب‌مروراید و CNV شده بودند که بینایی بیماران را مختل نموده بود. در همه بیماران، قبل از ارجاع، از کورتیکواستروئیدهای موضعی و سیستمیک استفاده شده بود. اکثر بیماران این

## بحث

میزان بروز یووویت در کودکان ۵ برابر کم‌تر از بزرگسالان است و سبب شناسی آن نیز در این دو گروه متفاوت گزارش شده است.<sup>۱۷</sup> شایع‌ترین علت یووویت قدامی به طور کلی، آرتریت ایدیوپاتیک جوانی (JIA) و شایع‌ترین علت یووویت خلفی، رتینوکوروئیدیت توکسوپلاسمایی است.<sup>۱۸</sup> ما هم به تازگی پارس پلانیت را به عنوان شایع‌ترین شکل یووویت کودکان در منطقه خودمان گزارش نمودیم.<sup>۱۹</sup>

VKH علت نسبتاً نادری برای یووویت در کودکان است و در واقع کم‌تر از ۴۰ مورد VKH با شروع قبل از ۱۶ سالگی طی ۵۰ سال گذشته گزارش شده‌اند<sup>۱۳-۲۴</sup>. با این حال، به نظر می‌رسد که VKH یک علت یوویتی نابینایی در کودکان باشد. عوارض مهمی از VKH که منجر به افت بینایی می‌گردند عبارتند از تغییرات RPE، گلوکوم، آب‌مروراید، CNV و تایزیس چشمی (phtthisi bulbi).<sup>۲</sup>

تنها ۳ گزارش در مورد VKH کودکی موجودند که به شرح سیر بالینی و پیامدهای بیماری پرداخته‌اند و یافته‌های متفاوتی نیز داشته‌اند<sup>۲۴</sup>. Tabbara و همکاران<sup>۲</sup> به گزارش ۱۳ مورد از این بیماران پرداخته‌اند و نتیجه‌گیری نمودند که سیر بیماری یووویت ناشی از VKH در کودکان بسیار وخیم‌تر از بزرگسالان است که تا حدودی با یافته‌های مطالعه ما هم‌خوانی دارد. در

مطالعه ما نیز گلوکوم در ۴۰ درصد موارد دیده شد که ایریدوتومی لیزری در این موارد با شکست مواجه شد و IOP به وسیله داروهای ضدگلوکوم، قابل کنترل نبود. آزادسازی چسبندگی‌های قدامی در خلال جراحی آب‌مرورید، حتی در موارد راجعه با PAS طول کشیده موجب کاهش IOP تا حد تقریباً طبیعی می‌گردد. این نتیجه حاکی از آن است که حتی در یک زاویه بسته طول کشیده ثانویه به التهاب، احتمال برقرار کردن دوباره جریان زلالیه وجود دارد و نیز کارکرد شبکه تورینه حتی بعد از سینکیولایزیز تاخیری، تا حدودی قابل برگشت است. با در نظر گرفتن میزان بالای عارضه‌دار شدن و شکست فیلترینگ گلوکومی یا شانت‌گذاری‌ها در کودکان دچار یووویت، گونیوسینکیولایزیز ممکن است روش جایگزین موثری باشد. البته نقش مشارکتی سایر عوامل را در گلوکوم‌های دارای سازوکار مرکب نباید از نظر دور داشت.

منطق حاکم بر رویکرد پارس‌پلانا برای لنزکتومی- ویتروکتومی در VKH مزمن راجعه کودکان که دچار عارضه آب‌مرورید شده‌اند؛ دستیابی بهتر برای خارج کردن کامل مواد عدسی و کپسول خلفی، اجرای آسان‌تر مانورهای مورد نیاز در داخل چشم، خارج کردن کدورت‌های زجاجیه‌ای در موارد موجود، حفظ شفافیت رسانه‌ای بعد از انجام جراحی و پیش‌گیری از تشکیل غشای سیکلیتی می‌باشد.

یکی دیگر از علل عمده کاهش حدت بینایی، تشکیل غشای نورگزایی زیر شبکه‌ای است که در تا ۱۰ درصد موارد مبتلایان به VKH روی می‌دهد<sup>۲۰</sup>. عوامل خطر ساز اصلی تشکیل این غشای نورگزایی، عبارتند از التهاب مزمن و راجعه، حضور تغییرات وسیع RPE و آسیب التهابی وارد شده به غشای بروک و کوریوکاپیلاریس که منجر به ایسکمی مشیمیه‌ای یا شبکه‌ای می‌گردند<sup>۱</sup>. تشکیل غشای نورگزایی زیر شبکه‌ای، در مجموعه موارد حاضر در ۷۰ درصد چشم‌ها (هر دو چشم ۷ بیمار) و در گزارش Tabbara<sup>۲</sup> در ۵۴ درصد موارد روی داد. غشای نورگزایی زیر شبکه‌ای در این چشم‌ها، به نظر نمی‌رسد که یک سیر تهاجمی را طی نماید و تنها در یک چشم از یکی از بیماران ما به فوتوکواگولیشن ماکولا نیاز شد.

### نتیجه‌گیری

VKH یک علت نادر یووویت در کودکان است؛ با این حال، با

مجموعه به علت پاسخ ناکافی به استروئیدها یا بروز عوارض جانبی استروئید، تحت درمان با متوترکسات قرار گرفتند. با اضافه کردن متوترکسات، دید نهایی بیماران یا ثابت ماند و یا بهبود یافت. این نتایج مطرح‌کننده آنند که متوترکسات در القای فروکش پان‌یووویت ناشی از VKH کودکی موثر است و پیامد بینایی قابل قبولی را با کم‌ترین عوارض جانبی به دنبال خواهد داشت. تا جایی که ما اطلاع داریم؛ هیچ مطالعه منتشر شده‌ای در مورد استفاده از متوترکسات خوراکی در درمان یووویت ناشی از VKH کودکی وجود ندارد.

در مجموعه موارد حاضر، تنها ۲۰ درصد چشم‌ها در پایان مطالعه، دید کم‌تر از ۲۰/۲۰۰ داشتند. پیامد بینایی در بیماران ما بهتر از گزارش Tabbara<sup>۲</sup> بوده است که ممکن است به علت اضافه کردن داروهای سرکوب‌گر ایمنی بعد از ارجاع بیماران در مطالعه ما باشد.

در مجموع ۴۵ درصد از بیماران ما دچار کدورت عدسی دارای اهمیت از نظر بینایی و نیازمند جراحی آب‌مرورید شده بودند. این میزان در گزارش Tabbara<sup>۲</sup> برابر ۶۱ درصد بود. جراحی آب‌مرورید در مطالعه حاضر در همه موارد بعد از آغاز متوترکسات انجام شده بود و التهاب نیز بعد از جراحی تحت کنترل باقی ماند. این نتیجه حاکی از آن است که اضافه کردن متوترکسات به استروئیدها ممکن است احتمال بازگرداندن دید مفید را در چشم‌های دچار عارضه آب‌مرورید ثانویه به یووویت مزمن افزایش دهد. لازم به یادآوری است که به تعویق انداختن جراحی تا زمان مهار شدن التهاب داخل چشمی نیز می‌تواند در رسیدن به پیامد بهتر بینایی در بیماران ما دخیل باشد.

تنبلی چشم همواره یکی از نگرانی‌ها در کودکان می‌باشد. گرچه سن اکثر بیماران ما در زمان ارجاع، بالاتر از دوره بحرانی ایجاد تنبلی چشم بوده است ولی درجات متغیری از تنبلی چشم را که می‌تواند ثانویه به کدورت محیط رسانه‌ای (ناشی از عوارض التهاب طول کشیده از قبیل آب‌مرورید، کدورت زجاجیه و ایجاد چسبندگی) یا آفاکی به دنبال جراحی آب‌مرورید ایجاد شوند؛ نباید از نظر دور داشت.

IOP بالا در VKH، ماهیت چندعاملی دارد و می‌تواند ناشی از انسداد زاویه ثانویه به PS یا PAS وسیع، مسدود شدن شبکه تورینه‌ای و یا مصرف استروئیدها باشد. گلوکوم در ۴۶ درصد از کودکان مبتلا به VKH در مطالعه Tabbara<sup>۲</sup> گزارش شد. در



می توان در درمان زودهنگام و حتا قبل از بروز عوارض جانبی کورتیکواستروئید یا عدم تحمل آن، به کار گرفت. به علاوه، به نظر می رسد که متوترکسات، پیامدهای بینایی جراحی آب مروارید را نیز بهبود بخشد. مطالعه حاضر با همه محدودیت هایش، نشان داد که سینکیولایزیس محیطی قدامی می تواند یک جایگزین موثر بری سایر جراحی های گلوکوم در مهار IOP در این گروه از بیماران باشد.

توجه به بروز عوارض مهم و تهدیدکننده بینایی در این بیماری، نیاز است که این بیماران، زودهنگام تر و شدیدتر درمان شوند و از هر دو داروی کورتیکواستروئید و داروهای سرکوب کننده ایمنی استفاده گردد. یافته های این مطالعه، به رغم گذشته نگر بودن مطالعه و فقدان گروه شاهد، حاکی از آنند که متوترکسات، دارویی موثر و نسبتاً بی زیان در درمان پان یووویت همراه با VKH کودکی است. با در نظر گرفتن اثربخشی خوب و بیمارشدگی (morbidity) پایین ناشی از متوترکسات، این دارو را

#### منابع

- 1- Moorthy RS, Inomata H, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Surv Ophthalmol* 1995;39:265-292.
- 2- Tabbara KF, Chavis PS, Freemann WR. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in children compared to adults. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76:723-726.
- 3- Read RW, Rechdouni A, Butani N, Johnston R, Labree LD, Smoth RE, Rao NA. Complications and prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol* 2001;131:599-606.
- 4- Chan CC, Whitcup SM, Nussenblatt RB. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Duane's ophthalmology. 2001, CD-ROM edition.
- 5- Rathinam SR, Vijayalakshmi P, Namperumalsamy P, Nozik RA, Cunningham Jr ET. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in children. *Ocul Immunol Inflamm* 1998;6:155-161.
- 6- Forster DJ, Green RL, Rao NA. Unilateral manifestation of the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in a 7-year-old child. *Am J Ophthalmol* 1991;111:380-382.
- 7- Weber SW, Kazdan JJ. The Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in children. *J Pediatr Ophthalmol* 1977;14:96-99.
- 8- Lal SK, Nath LS. An atypical case of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *J Indian Med Assoc* 1986;84:382-383.
- 9- Kimura SJ, Hogan MJ. Uveitis in children: analysis of 274 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1964;62:173-192.
- 10- Cross AG. Uveitis in children. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1965;85:409-419.
- 11- Kanski JJ, Shun-shin GA. Systemic uveitis syndrome in childhood: an analysis of 340 cases. *Ophthalmology* 1984;XX:1247-1252.
- 12- Tugal-Tutkun I, Havrlikova K, Power WJ, Foster CS. Changing patterns in uveitis of childhood. *Ophthalmology* 1996;103:375-383.
- 13- Pivetti-Pezzi P. Uveitis in children. *Eur J Ophthalmol* 1996;6:293-298.
- 14- Read RW, Holland GN, Rao NA, Tabbara KF, Ohro S, Arellanes-Garcia L, et al. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol* 2001;131:647-652.
- 15- Kremer JM, Alorcon GS, Lightfoot jr RW, Wilkens RF, Furst DE, Williams HJ, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis: suggested guideline for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 1994;37:316-328.
- 16- Hogan MJ, Kimura SJ, Thygeson P. Signs and symptom of uveitis. Anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 1959;47:155-170.
- 17- Holland GN, Steihm ER. Perspective. Special considerations in the evaluation and management of uveitis in children. *Am J Ophthalmol* 2003;135:867-878.
- 18- Cunningham jr ET. Uveitis in children. *Ocul Immunol Inflamm* 2000;8:251-261.
- 19- Soheilian M, Heidari K, Yazdani S, Shahsavari M, Ahmadi H, Dehghan MH. Patterns of uveitis in a tertiary eye care center in Iran. *Ocul Immun Inflamm* 2004;12:297-310.
- 20- Moorthy RS, Chong LP, Smith RE, Rao NA. Subretinal neovascular membranes in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol* 1993;116:164-170.