

SARKOIDOZA - UZROČNIK NEUROPATIJE VIDNOG ŽIVCA

Dragan Veselinović i Predrag Jovanović

Sarkoidoza je relativno retka autoimuna bolest, koja se pored zahvatanja velikog broja organa može manifestovati i pojavom okularne bolesti. U radu se ukazuje na značaj, učestalost i neke kliničke karakteristike zahvatanja vidnog živca granulomatoznim promenama nastalim usled sarkoidoze.

Karakteristika neuropatija vidnog živca nastalih usled sarkoidoze je njihova polimorfnost i mogućnost zahvatanja različitih delova vidnog živca.

I pored značajnih poteškoća u postavljanju pravilne dijagnoze u mnogim slučajevima ukoliko poznamo kliničku sliku ove bolesti i njene manifestacije, može se na vreme započeti terapija i poštediti bolesnik nepotrebnih invazivnih dijagnostičkih metoda. *Acta Medica Medianae 2007;46(1):41-44.*

Ključne reči: sarkoidoza, autoimuna bolest, neuropatija vidnog živca

Klinika za očne bolesti Kliničkog centra u Nišu

Kontakt: Dragan Veselinović
Klinika za očne bolesti
Bulevar dr Zorana Đinđića 48
18000 Niš, Srbija

Uvod

Sarkoidoza je multisistemska granulomatozna bolest nepoznate etiologije. U pitanju je relativno retka autoimuna bolest koja može zahvatiti kožu, pluća, srce, mozak i nervni sistem, oči i druge organe (1,2,3).

Simptomi bolesti su mnogobrojni, nespecifični i zavise od toga koji su organi zahvaćeni bolešću. Febrilnost, anoreksija, gubitak težine, pojava kožnih granuloma, kašalj, poremećaj srčanog rada najčešći su simptomi bolesti (1,4,5).

Ne poznaje se još uvek "okidač" koji pokreće lanac reakcija koji dovodi do abnormalne aktivacije leukocita koja dovodi do stvaranja formacija granuloma u mnogim tkivima. Granulomi koji se mogu naći u mnogim organima sastoje se iz histiocita, epitelioidnih ćelija i multinuklearnih gigantskih ćelija (6).

Sarkoidoza je bolest koja je izuzetno teška za dijagnozu. Ne postoji test koji je specifičan za sarkoidozu, ali se kao značajni u dijagnostici smatraju vrednosti angiotenzin converting enzima, povišene vrednosti kalcijuma i biopsija (1,7,8).

Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničkih i radioloških kriterijuma, histoloških nalaza diseminovanih nekazeoznih granuloma i negativnih kultura na bakterije i gljivice.

Epidemiološke karakteristike bolesti su posebno interesantne. Ukupna incidenca bolesti u populaciji varira, 10-40 bolesnika na 100000 stanovnika. Skoro 10 puta veća učestalost je kod ženske populacije crne rase.

I pored toga što se javlja kod bolesnika svih starosnih grupa, ipak je najveći pik javljanja između treće i pete dekade.

Kod bolesnika kod kojih je dokazana sarkoidoza, procenat okularnog zahvatanja (uključujući i orbitu) je 66% (25-78,9%). Kod 20% bolesnika koji boluju od sarkoidoze, prvi znak početka sistemske bolesti mogu biti okularne manifestacije (1,2,4).

Okularne komplikacije

Opisan je značajan broj bolesnika sa prisustvom sistemske i okularne sarkoidoze. Norveški dermatolog Boeck (1899) opisuje bolesnika sa kožnim lezijama i limfadenopatijom, pri čemu je biopsija pokazala prisustvo granulomaze, koji su nazvani "sarkoidi" (1,2).

Prvi slučaj zahvatanja oka ovom bolešću opisan je od strane Schumachera 1909, koji je prikazao bolesnika sa sarkoidozom i hroničnim iridociklitisom. Hudelo i Rabut registruju horioritinitis udružen sa sarkoidozom, a Wolsh prvi opisuje karakteristične žuto-bele perivenozne nodule i periflebitis (1,2,4,9).

Interesantno je da je Walsh-ov bolesnik razvio obostranu atrofiju nakon desetogodišnjeg perioda kao prvi primer ovakve komplikacije. Prvi prikaz zahvatanja optičkog nerva najverovatnije daju Reis i Rothfeld (1931) (1,4).

Uveitis je najčešći tip okularnog zahvatanja, javlja se kod oko 20% (8-40) bolesnika sa sarkoidozom. Obrnuto, ima procena da je 5% svih uveitisa prouzrokovano sarkoidozom. Od svih bolesnika sa okularnim zahvatanjem, uveitis se javlja kod 55% (30-80) (1,3,10).

Suzna žlezda je druga po učestalosti i može biti klinički zahvaćena u 40% (16-66) (11). Zahvaćenost fundusa je opservirana kod 10-15%

bolesnika sa sarkoidozom. Pri tome, oko 25% svih okularnih manifestacija pripada promenama na fundusu. Najčešće kliničke manifestacije sarkoidoze na očnom dnu uključuju horioretinitis, periflebitis i neovaskularizaciju (10).

Zahvatanje optičkog nerva kod sarkoidoze

Pojava oboljenja vidnog živca može biti inicijalna manifestacija sarkoidoze ili se može javiti u bilo koje vreme u toku trajanja bolesti. Opisane promene koje se javljaju na vidnom živcu, mnogobrojne su i varijabilne. Zastojni edem papillae vidnog živca, papillitis, retrobulbarni neuritis samo su neke od manifestacija o kojima će biti reči u daljem izlaganju.

Neurosarkoidoza je mnogo češća kada je zahvaćena i retina. I pored toga što je neurosarkoidoza prisutna kod 5% bolesnika sa sarkoidozom (1-16), učestalost se povećava na 37% kada su prisutne udružene promene na očnom dnu. Zaista, kranijalne neuropatije su najčešći znak neurosarkoidoze i samo je facijalni nerv češće zahvaćen od vidnog živca. Histološke studije su pokazale da perivaskularne lezije na fundusu često korespondiraju sa vaskularnim lezijama na meningeama i centralnom nervnom sistemu (1,4,12,13).

Zastojni edem papile vidnog živca

Nastaje kao posledica povišenog intrakranijalnog pritiska prouzrokovanog sarkoidozom. Regstruje se prisustvo intrakranijalnih granuloma, opstruktivnog hidrocefalusa i hronične inflamatorne promene na leptomeningeama. Obenauf i sar. opisuju zastojni edem papile kod 6 od 15 bolesnika sa optičkom neuropatijom prouzrokovanom sarkoidozom. Beardsly i sar. registruju 11 kliničkih manifestacija zastojnog edema papile vidnog živca kod sarkoidoze (3,14).

Papilitis

Unilateralna slika inflamatornog edema optičkog diska, sa znacima disfunkcije optičkog nerva, može biti udružena sa zadnjim uveitisom, retinalnim perivaskulitisom ili direktnom infiltracijom. Obenauf i sar. prikazuju dva bolesnika sa sarkoidnim papilitisom, a Beardsley 11 slučajeva papilitisa prouzrokovanih sarkoidozom (3,12,14).

Edem optičkog diska

Edem optičkog diska bez udruženog uveitisa i bez povišenog intrakranijalnog pritiska, kao manifestacija sarkoidoze opisani su u nekoliko slučajeva. Slučaj opisan od Jampol i sar. pokazuje bilateralno uvećanje papile vidnog živca i izbočenje u staklasto telo, bez izmene vaskularnih detalja ili isticanja fluoresceina kao potvrde edema (15).

Brownstein i Jannotta opisuju bolesnika sa rapidnim smanjenjem oštine vida i fatalnim završetkom nakon sekundarnog cerebralnog zahvatanja. Postmortalni patohistološki nalaz je po-

kazao prisustvo edema optičkog nerva, nastalog sekundarno nakon zahvatanja distalnih intraneuralnih infiltrata (1,3).

Granulom papile vidnog živca

Istorijski, najranije opisana manifestacija sarkoidoze na optičkom nervu je granulom papile vidnog živca dat od strane Reis (1931). Sigurno je najdramatičniji oblik zahvatanja optičkog nerva sarkoidozom bilo izuzetno retko, ali danas može biti čak najčešće dijagnostikovana bolest. Ovi granulomi mogu varirati po broju od 1 do 20 lezija u obliku diska, od malih diskretnih lezija koje nalikuju druzama do velikih destruktivnih tumorskih promena koje zahvataju veliki deo vitreusa (16).

Noduli su najčešće lokalizovani blizu ivice optičkog diska, elevirani, žuto-narandžaste ili bele boje, sa površnom neovaskularizacijom. Mogu nastajati spontano i spontano se povlačiti i osim u slučajevima kada su veliki i prominiraju u staklasto telo, najčešće povoljno reaguju na terapiju kortikosteroidima. Nakon povlačenja oni mogu ostati iza "glijalne zavese" kao jedini znak. Izgleda da vidna prognoza ne zavisi od broja i lokalizacije lezija, već od njihove veličine.

Ovi tumori mogu predstavljati jedan interesantan izazov u dijagnozi, posebno kod bolesnika kod kojih nemamo prethodno postavljenu dijagnozu sarkoidoze. Mali tumori mogu nalikovati druzama ili edemu; veći mogu biti pogrešno dijagnostikovani kao maligne promene ili andoftalmitis. U jednom slučaju, tumor je bio vaskularizovan tako da je postavljena dijagnoza kapilarnog hemangioma i pored toga što se znalo da bolesnik boluje od sarkoidoze (6,8,16).

Diferencijalna dijagnoza granuloma papile vidnog živca uključuje infekcije (glijične, luetične ili TBC), intraokularna strana tela, alergijske granulomatoze, Hodgkinovu bolest, Wagenerovu granulomatozu, trovanje berilijumom, polyarteritis nodoza i diseminovani lupus erythematosus.

Neovaskularizacija optičkog nerva

Neovaskularizacija može da se javi izdvojeno na papili vidnog živca ili udružena sa retinalnom i subretinalnom neovaskularizacijom. Ova pojava je obično udružena sa dugotrajnim zadnjim uveitisom, retinalnim periflebitisom i može biti prominentna odlika fokalnog granuloma. Opisane su i neovaskularne promene na optičkom disku bez udruženih lezija. Pad oštine vida uglavnom je povezan sa rekurentnim vitrealnim hemoragijama, dok je neovaskularni glaukom mnogo ređa komplikacija.

Prvi znak kod ovih očiju može biti vitrealna hemoragija. Dijagnostika može biti potpomognuta detekcijom uveitisa ili granuloma uz pomoć fluoresceinske angiografije.

Lečenje uključuje i fotokoagulaciju okolnih regija, ali zbog povećanog rizika u izvođenju laserfotokoagulacije ovog regiona, preporučuje se prethodno terapija sistemskim i lokalnim kortikosteroidima (10,17).

Optocilijarni šant

Prisustvo optocilijarnog šanta kod sarkoidoze je dobro dokumentovano. Opservirano je u slučajevima gde je već prisutno zahvatanje oka sarkoidozom, u vidu granuloma papile ili blagog disk edema. Pojava ovog šanta nema prognostički značaj po vidnu funkciju. Veruje se da ovaj šant predstavlja prošireni kapilari peripapilarnog horioida koji nastaju u situacijama kada je kompromitovana cirkulacija centralne retinalne vene.

Nema razlike sa optocilijarnim šantom koji se vidi kod orbitalnog meningeoma, glioma optičkog nerva, okluzije centralne retinalne vene, koloboma optičkog nerva, arahnoidne ciste optičkog nerva, druzna optičkog diska ili hroničnog papiloedema.

One moraju biti razlikovane od drugih vaskularnih anomalija, kao što su kongenitalna optocilijarna ili cilio-optička vena, cilioretinalne arterije, optocilijarne arterije, arterijska ili venska omča, neovaskularizacija, telangiectazije i arteriovenska anastomoza (18).

Retrobularni neuritis

Kako optički nerv može biti zahvaćen i u retrobulbarnom delu, sarkoidoza se može manifestovati i kliničkom slikom retrobulbarnog neuritisa, o čemu su izvestili neki autori. Kod ovih bolesnika je samo prisutan nagli pad oštine vida, sa normalnim nalazom na očnom dnu. Kod ovih akutnih slučajeva vid se može popraviti spontano ili nakon terapije kortikosteroidima. Ukoliko se ovakvim lečenjem ne postigne odgovarajući efekat, druga sistemska imunosupresivna terapija može biti primenjena (10,18,19,20).

Sindromi koji imitiraju tumore vidnog živca

Sarkoidoza može prouzrokovati hronična oštećenja vidnog živca, pojavu inflamatornih masa na optičkom nervu, edem diska i pojavu optocilijarnih vaskularnih šantova. Zbog svega toga, sarkoidoza može lako imitirati orbitalni meningiom ili gliom optičkog nerva. Zbog toga je literatura prepuna takvih događaja. Granuloma vidnog živca se može javiti intraneuralno, prouzrokujući direktnu nekrozu, ili extraneuralno u meningealnim omotačima prouzrokujući kompresiju. S obzirom na nastalo proširenje optičkog nerva u tim slučajevima, neurooftalmološka ispitivanja mogu dovesti do pogrešne dijagnoze meningeoma ili glioma. Proširenje optičkog kanala na nativnom snimku lobanje može se registrovati i kod sarkoidoze i tuberkuloze.

Frisen i sar. su opisali bolesnika kod koga je cerebralni angiogram pokazao vaskularno crvenilo u regionu promene. CT takođe ne može sa sigurnošću definitivno da prepozna sarkoidno zahvatanje optičkog nerva i izdiferencirati ga u

odnosu na meningeom. Gudemann i sar. opisuju dva bolesnika kod kojih je sprovedena hirurška intervencija nakon kliničkih i radioloških nalaza koji su sugerirali prisustvo meningeoma vidnog živca. Patohistološki nalaz je pokazao da se radi o sarkoidozi. Ukazujući na to da CT snimak ne može uvek sa sigurnošću izdiferencirati tumor od sarkoidnih promena, većina autora ukazuje da kliničke karakteristike bolesti mogu imati veliki značaj u dijagnozi. Pored svega toga, najčešće se ne može razlikovati od tumora optičkog nerva. Povećana klinička sumnja na sarkoidozu može biti od velike koristi hirurgu (1,14,18).

Jedan bolesnik sa sarkoidnom optičkom neuropatijom opisan od Beardsleya i sar. doživio je masivan, fatalni plućni embolizam nakon eksplozije optičkog nerva.

Primenom magnetne rezonance, sa prigušenjem orbitalnih signala orbitalnog masnog tkiva i korišćenje površnih spiralnih cevi za fine orbitalne detalje može povećati mogućnost postavljanja dijagnoze i izdvojiti sarkoidozu od optičkih tumora sa mnogo većom verovatnošću.

Okluzija grana i centralne retinalne vene

Okluzija centralne retinalne vene kod sarkoidoze je opisana od strane Lustgartena 1983. Ova stanja dovode do sekundarnih promena na optičkom disku, kao što su neovaskularizacija, optocilijarni šant ili neovaskularni glaukom (14,17).

Hijazmalni sindrom

Već je napomenuto da intrakranijalna sarkoidoza ima afinitet za hipotalamičkom pituitarnom regijom. Taj mali, jako vaskularizovani region zauzima 10% neurološke sarkoidoze. Naravno, hijazmalni sindrom u sarkoidozi (bitemporalni ispad u vidnom polju sa različitim stepenom disfunkcije hipofize) je dobro opisan. Oštećenje hipofize može rezultirati ne samo hipofiznim granulomom već i usled hijazmalne sarkoidoze (21).

Atrofija optikusa

Više procesa istovremeno mogu prouzrokovati atrofiju optikusa. Neposredna kompresija, direktna infiltracija ili edem papile, glaukom (neovaskularni ili kao posledica hronične inflamacije) i ekstenzivna retinalna nekroza (ponovo zbog inflamacije) mogu takođe dovesti do atrofije nerva.

Kako optički nervi mogu biti zahvaćeni postepeno, sindrom unilateralne atrofije sa kontralateralnim edemom optičkog diska (Pseudo-Foster-Kennedy sindrom) može se javiti kod sarkoidoze, ponovo pokrećući pitanje sfenoidnog prstenastog meningeoma ili jednostavne sektoraste ishemije usled zahvatanja oba optička nerva sarkoidozom (1,16).

Zaključak

Sarkoidoza je protejska inflamatorna bolest sposobna da prouzrokuje mnoge promene na optičkom nervu, od granuloma papile vidnog živca do retrolaminarnih infiltrata. Na taj način, ona se nameće u razmatranju kod bolesnika sa neobjašnjivom atrofijom optikusa, edemom papile, retrobulbarnim neuritisom ili vaskularnim abnor-

malnostima papile, čak i kod bolesnika bez klinički potvrđenih znakova sarkoidoze.

Treba uvek posumnjati na sarkoidozu u slučajevima neobičnih kliničkih manifestacija sa spontanim oporavkom ili izuzetno dobrim odgovorom na terapiju sistemskim kortikosteroidima. Dijagnoza može biti olakšana nalazom sistemskih znakova, uveitisa ili karakterističnih retinalnih inflamatornih promena.

Literatura

1. Ippolit CA, Barrett K. The optic neuropathy of sarcoidosis. *Seminars in Ophthalmol* 1992;7:66-4.
2. Walsh FB. Ocular importance of sarcoidosis. *Arch Ophthalmol* 1939;21:421-25.
3. Obenaus CD, Shaw HE, Syndor CF, Klintworth GK. Sarcoidosis and its ophthalmic manifestations. *Am J Ophthalmol* 1978;86:648-55.
4. Boufali AA, Orefice F. Sarcoidosis. *Seminars Ophthalmol* 2005;20 (3):177-82.
5. James DG, Anderson R, Langley D, Ainslie D. Ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 1964;48:461-72.
6. Spalton DJ, Sanders MD. Fundus changes in histologically confirmed sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 1981;65:348-58.
7. Baarsma GS, La Hey E, Glassius E. The predictive value of serum angiotensin converting enzyme and lysozyme levels in the diagnosis of ocular sarcoidosis. *Am J Ophthalmol* 1987;104:211-17.
8. Laties AM, Scheie HG. Evolution of multiple small tumors in sarcoid granuloma of the optic disk. *Am J Ophthalmol* 1972;74:60-7.
9. Frohman L, Grigorian R, Slaumovits T. Evolution of sarcoid granulomas of the retina. *Am J Ophthalmol* 2001;131(5):661-2.
10. Myers TD, Smith JR, Werthcim MS, Egan RA, Shults WT, Rosenbaum JT. Use of corticosteroid sparing systemic immunosuppression for treatment of corticosteroid dependent optic neuritis not associated with demyelinating disease. *Br J Ophthalmol* 2004;88(5):673-80.
11. Coleman SC, Brull S, Green WR. Sarcoid of the lacrimal sac and surrounding area. *Arch Ophthalmol* 1972;87: 355-59.
12. Guderman SK, Selhorst JB, Susac JO, Waybright EA. Sarcoid optic neuropathy. *Neurology* 1982; 32:597-3.
13. Yilmazlar S, Kocaeli H, Korfali E. Primary- isolated optic nerve sarcoidosis. *Acta neurochir* 2004; 146(1):65-7.
14. Kelley JS, Green WR. Sarcoidosis involving the optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 1973; 89: 476-81.
15. Japol LM, Wootfin W, Mc Lean EB. Optic nerve sarcoidosis. *Arch Ophthalmol* 1972;87:355-60.
16. Farr AK, Jabs DA, Green WK. Optic disc sarcoid granuloma. *Arch ophthalmol* 2000; 118(5):728-9.
17. Doxanas MT, Kelley JS, Prout TE. Sarcoidosis with neovascularisation of the optic nerve. *Am J Ophthalmol* 1980;90:347-51.
18. Stern BJ, Krumholz A, Johns C. Sarcoidosis and its neurological manifestation. *Arch Neurol* 1985; 42:909-17.
19. Noble KG. Ocular sarcoidosis occurring as a unilateral optic disk vascular lesion. *Am J Ophthalmol* 1979;87:490-93.
20. Rush JA. Retrobulbar optic neuropathy in sarcoidosis. *Ann Ophthalmol* 1980;12:390-94.
21. Tang RA, Grotta JC, Lee KF, Lee YE. Chiasmal Syndrome in sarcoidosis. *Arch Ophthalmol* 1983; 101:1069-73.

SARCOIDOSIS – THE CAUSE OF OPTIC NERVE NEUROPATHY

Dragan Veselinovic and Predrag Jovanovic

Sarcoidosis is a relatively rare autoimmune disease, which, besides affecting a large number of organs, can be manifested in the optical disease as well. The paper points to the importance, frequency and certain medical characteristics of the optic nerve affected by the granulomatous changes that occur due to sarcoidosis.

The main characteristic of the optic nerve neuropathy that occurs as a consequence of sarcoidosis is its polymorphism and the ability to involve different parts of the optic nerve.

Despite great difficulties in making the accurate diagnosis in many cases, by knowing the clinical presentation of the disease and its manifestations, a timely therapy can be applied, which would spare the patient from unnecessary invasive diagnostic methods. *Acta Medica Medianae* 2007;46(1):41-44.

Key words: sarcoidosis, autoimmune disease, optic nerve neuropathy