

Het oog bij systemische ziekten (III)

Retina-afwijkingen bij AIDS, collageenziekten en oncologische aandoeningen

Peter C. Donshik, MD, corneal and external disease clinic, University of Connecticut Health Center, John Dempsey Hospital, Farmington, New York, USA

Richard Alan Lewis, MD, professor, departement of ophthalmology, medicine and pediatrics at the institute for Molecular Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, USA

Lawrence J. Singerman, MD, director of the retinal institute and retina services, Mt. Sinai Medical Center, Cleveland, Ohio, USA
Patiënt Care, mei 1993, jaargang 16, nummer 5 - pg 66-82

Laesies van de oogfundus kunnen vroege aanwijzingen zijn voor ziekten, of late gevolgen van bekende problemen. Bekende en mindere bekende oogafwijkingen bij AIDS en enkele andere infectieziekten, bij sarcoidosis en collageenziekten, en bij oncologische aandoeningen komen hier aan bod.

EXPRES-INFORMATIE

AIDS: retinopathie komt veel voor bij AIDS-patiënten en kan al heel vroeg in het klinische verloop ontstaan. Bij afwezigheid van bekende collageene vaatziekten, diabetes mellitus of hypertensie, rechtvaardigen cotton wool spots een verdenking van AIDS. Met AIDS samenhangende ooginfecties zijn cytomegalovirus-retinitis, toxoplasmose en luetische neuroretinitis.

AIDS komt steeds meer voor in alle bevolkingsgroepen. Bij een groot aantal patiënten met manifeste AIDS - volgens sommige bronnen bij 50% - ontstaan op enig ogenblik in het verloop van hun ziekte klinische ooginfecties; oogafwijkingen kunnen ook sommige van de meer bekende uitingen van de ziekte voorafgaan. Autopsieën maken waarschijnlijk dat retina-afwijkingen voorkomen bij de meeste AIDS-patiënten.

Het tragische bij oog-complicaties is dat patiënten bij wie AIDS is vastgesteld of wordt vermoed zich vaak bewust zijn van de implicaties van gezichtssymptomen; ze zijn bang daarvoor medische hulp in te roepen totdat er ernstige schade is ontstaan. Iedere adolescent of volwassene bij wie u risicogedrag vermoedt of die geïnfecteerd is met het HIV zou, ongeacht het al of niet aanwezig zijn van andere AIDS-symptomen, eenmaal per jaar oftalmologisch moeten worden onderzocht met verwijde pupillen.

Opportunistische infecties van de retina -vooral cytomegalovirus- retinitis (CMV-retinitis) - komen het meest voor bij individuen met een totaal aantal T4-cellen lager dan 100 cellen/ Φ l. Ook aan luetische neuroretinitis en oogafwijkingen als gevolg van toxoplasmose moet worden gedacht.

De meest voorkomende oogafwijking bij AIDS is een retinopathie die bestaat uit cotton wool spots, en soms uit bloedingen met witte centra die lijken op de vlekken van Roth, andere bloedingen, micro-aneurysmata en afwijkingen van de capillairen (zie de tabellen 1 en 2). Men neemt in het algemeen aan dat dit een niet-infectieus gevolg is van microvasculaire afwijkingen in de retina door een primaire HIV-infectie met het HIV (zie afbeelding 1). Cotton wool spots -onscherp begrensde troebele gebieden in de retina, in één of beide ogen - zijn voorbijgaand bij AIDS-patiënten. Ze tasten gewoonlijk de visus niet aan, maar kunnen de oorzaak zijn van een scotoom. Vandaag rechtvaardigt aanwezigheid van deze spots bij iemand die niet lijdt aan collageene vaatafwijkingen, diabetes mellitus of hypertensie een vermoeden van AIDS.

De meest voorkomende opportunistische oogcomplicatie bij AIDS-patiënten is **CMV-retinitis**, een necrotiserende neuroretinitis die leidt tot wigvormige gebieden van witachtige segmentale troebeling (zie afbeelding 2). CMV-retinitis treedt op bij naar schatting 25-40% van de patiënten met AIDS. Het is op één na de meest voorkomende oogcomplicatie van deze ziekte.

Actieve laesies zijn meestal witte en perivasculair gelegen, of haardvormige, witte, granulaire infiltraten. De initiële laesies kunnen veel lijken op een grote cotton wool spot, waarvan ze moeten worden onderscheiden.

Kleine intraretinale bloedingen bij vasculitis geven de retina het aspect van een pizza (zie "Intraoculaire bloedingen: ze zien er niet allemaal hetzelfde uit").

In het pigmentepitheel van de retina kan lichte granulatie zichtbaar worden, en wanneer de ziekte voortschrijdt blijft er een zone van actieve witte necrotiserende retinitis bestaan aan de rand van rijpe laesies - een beeld dat aan een bosbrand doet denken. Bij ongeveer één op de 30-40 patiënten met retinitis ontstaat een atrofisch gat in de dunne, necrotische retina, dat leidt tot netvliesloslating; regelmatige controle van dergelijke necrotische gebieden is noodzakelijk.

Zonder behandeling schrijdt een CMV-retinitis onverbiddeijk voort. Er zijn tegenwoordig twee geneesmiddelen beschikbaar voor de behandeling van CMV-retinitis bij patiënten met AIDS - ganciclovir (Cymevene®) en foscarnet (Foscavir®) (zie kader: Medicamenteuze behandeling van CMV-retinitis bij AIDS-patiënten).

Toxoplasmose kan bij de AIDS-patiënt chorioretinitis (uveitis posterior) veroorzaken en, bij een ernstige infectie, ook een secundaire iridocyclitis. De retinalesies zijn in typische gevallen grote, solitaire, ovale, necrotische gebieden met infiltratie van lymfocyten en mononucleaire cellen. De visus kan sterk verminderd zijn. Er kunnen verscheidene gebieden in de retina bij betrokken zijn (bij patiënten die geen AIDS hebben blijft de ontsteking meestal tamelijk beperkt). De ziekte kan agressief zijn en leiden tot ernstig verlies van gezichtsvermogen.

Oculaire toxoplasmose wordt behandeld met pyrimethamine (Daraprim®) en sulfadiazine (magistrale bereiding), samen met systemische toediening van corticosteroiden (meestal prednison per os) (Prednicort®) om de ontstekingsreactie te remmen. Pyrimethamine kan remming van het beenmerg veroorzaken, en het gebruik van dit middel bij AIDS-patiënten is dan ook precair.

Patiënten die sulfadiazine niet verdragen kan men clindamycine (Dalacin C®) geven, viermaal daags 300 mg; maar nauwkeurige controle is noodzakelijk wegens het gevaar van pseudomembraneuze colitis. Ziekenhuisopname en intensieve behandeling zijn vaak nodig. Maar patiënten met oculaire toxoplasmose kunnen gewoonlijk met succes worden behandeld behalve wanneer ook infectiehaarden ontstaan in het CZS, zoals een hersenabces.

EXPRES-INFORMATIE

Andere infecties dan AIDS: acute retinitis, gekenmerkt door perivasculaire ontsteking, bloedingen en cotton wool spots ontstaat bij primaire of secundaire lues. Vermoeden van chronische lues van het oog - een ontwikkeling in een laat stadium - kan rijzen bij chorioretinitis en opticus-atrofie. Luetische neuroretinitis kan ontstaan bij patiënten met AIDS. Witte, glasachtige troebelingen en chorioretinale abcessen doen denken aan fungemie, meestal veroorzaakt door Candida. De vlekken van Roth zijn een klassieke bevinding bij subacute bacteriële endocarditis.

Lues wordt weer vaker gezien en er is ook een groeiend aantal meldingen over luetische oogaandoeningen. Manifestaties van lues in het oog zijn goed gedocumenteerd in de literatuur. Lues van het oog wordt in vroege stadia vaak niet juist gediagnostiseerd; in latere stadia wordt de diagnose niet vaak genoeg gesteld. Acute oogaandoeningen kunnen voorkomen bij primaire en secundaire lues. Chronische oogproblemen en een progressief achteruitgaan van de visus komen vaker voor in late stadia van lues. Lues kan hier een diagnose per exclusionem zijn, gebaseerd op anders onverklaarbare bevindingen.

De patiënt met acute lues van het oog kan onder behandeling komen met een retinitis die wordt gekenmerkt door perivasculaire ontsteking, bloeding, cotton wool spots en troebeling van de retina. In de choroidea kunnen niet-verheven, vaak confluerende, gele laesies worden gevonden. Neuritis optica en perioptica kunnen zwellingen veroorzaken van de papil, evenals hyperemie, exsudaten en defecten in het gezichtsveld. Chronische oculaire lues wordt gekenmerkt door chorioretinitis, opticus-atrofie, iritis en pupilafwijkingen.

Neuroretinitis in verband met lues is een ernstige oogaandoening bij AIDS-patiënten. De retina vertoont een zijdeachtige, grijze troebeling, en er is een licht tot matig verlies van gezichtsvermogen. Wanneer de neuroretinitis ook de macula aantast, kan de visus snel verslechteren tot 20/200. De visus kan wazig zijn als

gevolg van een algemene ontstekingsreactie en leukocyten in het glasvocht. Luetische neuroretinitis, die bij de AIDS-patiënt tegelijk kan voorkomen met uveitis anterior of posterior, is een bevinding die weinig goeds voorspelt en neurolues impliceert.

Bij de patiënt met neuroretinitis moet een lumbale punctie worden gedaan met serologische tests op lues in de liquor cerebrospinalis. De diagnostiek is bij de AIDS-patiënt gecompliceerd omdat het resultaat van de VDRL-reactie negatief kan zijn, zelfs bij neurolues, door het immunosuppressieve effect van het HIV.

De typische symptomen van endogene, door schimmels veroorzaakte endophthalmitis zijn witte troebelingen in het glasvocht en chorioretinale abcessen. De incidentie van oculaire laesies bij patiënten met systemische Candida-, Aspergillus- of Cryptococcus-infecties of fungemie is ongeveer 10%. Candida-chorioretinitis kan ontstaan als complicatie van langdurige parenterale therapie of sterke immunosuppressie en is misschien de meest voorkomende oogaandoening bij fungemie. Men ziet een beeld van kleine, witte zwammetjes in het glasvocht. Bij de systemische verspreiding wordt de choroidea bezaaid en de schimmels boren zich door de retina in het glaslichaam.

Histoplasmose kan in zijn chronische vorm een multifocale choroiditis veroorzaken, en genezen, multifocale chorioretinale littekens kunnen leiden tot neovasculaire membraanvorming. De Macular Photocoagulation Study Group heeft, in een door de National Institutes of Health gesponsord onderzoek, bewezen dat patiënten met neovasculaire membraanvorming buiten de fovea, als late complicatie van het veronderstelde oculaire histoplasmose-syndroom, baat vinden bij lasertherapie; snelle verwijzing naar een oogarts is dus belangrijk.

De vlekken van Roth - multipole, vlamvormige intraretinale bloedingen met witte centra - zijn een klassieke bevinding bij subacute bacteriële endocarditis, maar zij kunnen ook een teken zijn van niet-infectieuze aandoeningen.

Andere chorioretinale manifestaties van systemische infectie zijn tamelijk zeldzaam. Tuberculose en nocardiose kunnen een chorioretinale ontsteking veroorzaken. Rocky Mountain spotted fever kan papiloedeem veroorzaken, cotton wool spots, retinabloedingen, obstructie van retinavaten en neovascularisatie. Mycobacterium avium intracellulare kan multifocale choroidale granulomen veroorzaken met weinig of geen aantasting van de retina.

Andere virussen dan HIV en CMV kunnen afwijkingen veroorzaken in choroidea en retina. Het Epstein-Barr-virus, bijvoorbeeld, kan een multifocale choroiditis veroorzaken die lijkt op oculaire histoplasmose. Infectie met het herpes-virus, vooral herpes zoster, kan leiden tot een necrotiserende retinitis, netvliesloslating en vasculitis. Deze oculaire bevindingen zijn gemeld bij patiënten met immunodepressie en met herpes-virus-encephalitis - men moet vragen naar een recent contact met kinderen met varicellae. Soms ontstaat bij patiënten met een virusinfectie van de hogere luchtwegen een voorbijgaande papillitis en littekens in macula en retina die in enkele weken weer verdwijnen.

EXPRES-INFORMATIE

Collageenziekten en sarcoïdose: aantasting van de retinavaten komt vaak voor bij systemische lupus erythematodes. Van de vele ooglaesies bij sarcoïdose zijn de meest kenmerkende een beeld van "candle-wax drippings" op de retina en een "parelsnoer" in het glasvocht. Scleritis kan ontstaan bij patiënten met lang bestaande reumatoïde arthritis; deze complicatie is zeldzaam, maar spectaculair. Patiënten met polyarteriitis nodosa, reuzecel-arteriitis, Wegener-granulomatosis en de ziekte van Behçet kunnen afwijkingen hebben in de fundus.

Ondanks de vele verschijnselen die de aandoening kan veroorzaken in de voorste oogkamer wordt bij reumatoïde arthritis maar één afwijking in de achterste oogkamer gezien: de granulomateuze scleritis posterior. Deze wordt alleen aangetroffen bij patiënten met een langer bestaande reumatoïde arthritis. De aandoening is zeldzaam, maar men moet erop verdacht zijn wanneer er een plotselinge verandering optreedt in de visus, een diepe, borende pijn achter het oog, of protrusie van het oog. Bij deze patiënten kunnen verdikking van de uvea, netvliesloslating en papiloedeem worden gezien. Progressieve, en soms snelle, verdikking van de sclera kan door echografie en computertomografie (CT) van echte tumoren van de choroidea en van retrobulbair tumoren

worden onderscheiden. Deze onderzoeken kunnen een onnodig chirurgisch ingrijpen voorkomen als ten onrechte verdenking op een tumor bestaat.

Vasculopathie is wellicht typischer voor systemische lupus erythematoses (SLE) dan voor de andere collageenziekten - waarbij in de retina ook afwijkingen kunnen worden gevonden zoals cotton wool spots en vaatafsluitingen. Retina-afwijkingen treden op bij 10-15% van de patiënten met SLE; ze verschijnen meestal wanneer de ziekte actief is en vertonen in typische gevallen de vorm van een segmentale periphlebitis met intermitterende zones van perivasculaire ontstekingsreacties die lijken op cotton wool spots. Vage, grijs-witte vlekken die lijken op moffen, ter grootte van een kwart tot een derde van diameter van de papil zijn zichtbaar langs de vaatvertakkingen. Bovendien zijn er ook vaak cotton wool spots bij de achterpool, perifere vlekkelijke bloedingen in de retina en vlekken van Roth aanwezig.

Omdat deze laesies vaak perifeer gelegen zijn en niet makkelijk zichtbaar bij directe oftalmoscopie, kan verwijzing voor indirecte oftalmoscopie nodig zijn wanneer een patiënt met SLE klaagt over slecht zien. Andere bevindingen bij SLE zijn cotton wool spots, chorioretinaal oedeem, exsudaten, bloedingen en arterioveneuze afwijkingen die lijken op de retinopathie bij hypertensie. Een verminderde visus kan het gevolg zijn van netvliesloslating en opticus-neuropathie, maar neovascularisatie in de retina is zeldzaam.

Bij een patiënt met reuzecelarteriitis - die meestal ouder is dan 55 jaar en een verhoogde BSE heeft - is de kans op een ischemische opticus-neuropathie groter dan die op andere chorioretinale vaatafwijkingen, maar occlusie van de a. centralis retinae is een belangrijk potentieel gevaar.

Polyarteriitis nodosa kan een chorioretinale vasculitis veroorzaken bij ongeveer 10% van de patiënten met afwijkingen zoals vasculaire necrose, vorming van micro-aneurysmata, cotton wool spots, bloedingen, occlusie van kleine vaten en netvliesloslating door exsudaatvorming.

De patiënt met allergische granulomateuze angiitis - syndroom van Churg-Strauss, een zeldzame afwijking - heeft grote kans een ischemische opticus-neuropathie te hebben, verlammingen van motorische zenuwen en verspreide infarcten in de retina.

Wegener-granulomatosis kan ieder deel van oog en adnex aantasten en dergelijke aantasting komt voor bij ongeveer 50% van de patiënten. Het voorste segment wordt het vaakst aangedaan; afwijkingen in de achterste oogkamer kunnen bestaan uit kystevormig oedeem van de macula, uveitis, chorioretinale littekenvorming, retinale vaataantasting en opticus-neuropathie.

Bij de ziekte van Behçet kunnen als klinische bevindingen worden aangetroffen perivasculitis met veneuze en arteriële occlusies, en oedeem van retina en papil. Chorioretinale afwijkingen bij polymyositis en scleroderma zijn uiterst zeldzaam.

Sarcoïdose kan veel verschillende afwijkingen veroorzaken, zelfs in het oog, dat bij 25% van de patiënten bij het ziekteproces betrokken kan zijn. De ziekte komt meer voor bij Amerikaanse zwarten en Hispaniërs. De meest voorkomende afwijking in het oog is de aanwezigheid van een granulomateuze uveitis anterior. Maar ook de achterste oogkamer kan zulke afwijkingen vertonen als preretinale of intraretinale nodulen onder in het glaslichaam, die de vorm hebben van een "parelsnoer". Oedeem, papillitis of granulomen kunnen ook de n. opticus aantasten, en neuritis optica en verlammingen van de motorische zenuwen zijn niet ongewoon.

Bij een patiënt met sarcoïdose kunnen chorioretinale afwijkingen worden gevonden in de vorm van gele massa's in de choroidea met ernstige loslatingen, periveneuze exsudaten, intraretinale granulomen, vaatocclusies in de retina en neovascularisatie (zie tabel 3). Grote zones van exsudaat, zogenaamde candle-wax drippings, kunnen overal in de retina langs de vaten zichtbaar zijn, en er kunnen segmentale periphlebitis en periarteriitis zijn.

Als visusstoornissen kunnen plotselinge blindheid of dubbel zien optreden, maar de patiënten kunnen ook in het geheel geen oogklachten hebben. Iedere patiënt die last heeft gehad van intermitterende of asymmetrische rode ogen, of bij wie de sarcoïdose klinisch progressief lijkt te zijn, moet dus worden verwezen voor een

volledig oftalmoscopisch onderzoek.

EXPRES-INFORMATIE

Hematologische en oncologische afwijkingen: bloedingen in retina of glaslichaam ontstaan bij acute leukemie en lymfomen, soms al voordat de diagnose gesteld is. Carcinoommetastasen zijn de meest voorkomende intraoculaire maligniteiten en zijn meestal afkomstig van carcinomen van mamma of long. Belangrijke kenmerken van sikkelcelziekte zijn bloedingen in de retina en het "sea-fan sign". Anemie, trombotische trombocytopenische purpura, polycythemia vera en multipale myelomen kunnen gepaard gaan met een retinopathie.

De patiënt met afwijkingen van de trombocyten heeft neiging tot stip-, vlek- of vlamvormige bloedingen, die te zien zijn bij direct oftalmoscopisch onderzoek. Hyperviscositeitssyndromen, zoals worden gezien bij polycythemia vera, de macroglobulinemie van Waldenström, multipale myelomen, en zowel acute als chronische leukemieën kunnen leiden tot een retinopathie die wordt gekenmerkt door geslingerde, verwijde venen, cotton wool spots, punt- en vlekvormige bloedingen, micro-aneurysmata en veneuze occlusies.

Afwijkingen in de achterste oogkamer bij trombotische trombocytopenische purpura zijn netvliesloslating door exsudaatvorming, bloedingen in choroidea en retina, papiloedeem, en in zeldzame gevallen neovascularisatie.

Anemieën kunnen soms vasculaire afwijkingen in de retina veroorzaken die leiden tot cotton wool spots of vlekken van Roth. Niet meer dan 10% van de patiënten met alleen een anemie hebben bloedingen in de retina. Wanneer er ook trombocytopenie is, loopt de incidentie echter op tot 70%.

Behalve de veranderingen in de viscositeit van het bloed, die de oorzaak zijn van de intraretinale bloedingen in de fundus, heeft misschien één op de drie patiënten met multipale myelomen ook pars-plana-kysten. Zulke kysten, waarschijnlijk gevuld met myeloma-globulinen, zijn gelokaliseerd ver in de periferie van de retina en zijn soms onmogelijk te zien zonder een indirecte oftalmoscoop en een spleetlamp. Wanneer de oogarts u meldt dat deze aanwezig zijn, is er meestal geen behandeling nodig. Bij de patiënt met multipale myelomen, bijvoorbeeld, is de achteruitgang van de visus meestal een gevolg van nierafwijkingen, niet van oogpathologie.

Afwijkingen aan de ogen komen meer voor bij acute dan bij chronische leukemie en kunnen soms een aanwijzing vormen voor een nog niet gediagnosticeerde ziekte. Er kunnen bloedingen voorkomen in retina en glasvocht (zie 'Intra-oculaire bloedingen: ze zien er niet allemaal hetzelfde uit'). Bij leukemische patiënten kunnen cotton wool spots ontstaan in perioden waarin het aantal leukocyten zeer hoog is. Andere belangrijke bevindingen in de achterste oogkamer bij patiënten met een leukemie kunnen zijn een roze zwelling rondom de nervus opticus, die vaak eenzijdig is, bloedingen met witte centra die lijken op vlekken van Roth (maar waarbij het witte centrale gebied in werkelijkheid een leukemisch infiltraat is), perivasculaire cuff-vorming en neovascularisatie (zie afbeelding 3). Sereuze netvliesloslating en secundaire pigmentveranderingen in retina en choroidea kunnen eveneens voorkomen.

Bij lymfomen, vooral wanneer deze gepaard gaan met dysproteïnemieën, kunnen gelijksoortige afwijkingen in de retina worden gevonden, en periphlebitis in de retina is beschreven als de eerste klinische bevinding bij de ziekte van Hodgkin. Een bepaalde combinatie van afwijkingen in de achterste oogkamer kunnen een verder onderzoek naar een lymfoom rechtvaardigen. Een reticuluncelsarcoom (ongedifferentieerd of histiocytair non-Hodgkin-lymfoom) - dat in zeldzame gevallen het oog aantast - kan, vooral bij oudere volwassenen, worden vermoed bij wazig glasvocht en gele invasie in choroidea en retina die er perivasculair kan uitzien. Chronische vitreitis kan ook worden veroorzaakt door een grootcellig lymfoom.

Carcinoommetastasen zijn de meest voorkomende intra-oculaire maligniteiten bij oudere mensen, en komen vaker voor dan het melanoom van de choroidea en het retinoblastoom. Hoe vaak deze metastasen voorkomen is pas de laatste tijd onderkend omdat oogmetastasen die klachten veroorzaken vaak een verschijnsel zijn van een vergevorderd carcinoom; oogartsen, die in het algemeen meer melanomen van de uvea zien, hadden tamelijk weinig patiënten met metastatische tumoren ontdekt. Veruit de meeste oogmetastasen zijn gelokaliseerd in de

uvea, maar ongeveer 10% bevindt zich in het uiteinde van de n. opticus, de iris of het corpus ciliare. Bij ongeveer 10-15% van de patiënten met metastatische oogtumoren wordt nooit een primaire tumor gevonden. Oogmetastasen ontstaan het vaakst bij mamma- en longcarcinoom, meestal bij volwassenen van 40-70 jaar. Metastasen afkomstig van mammacarcinomen zijn vaak multipel, metastasen van longcarcinomen zijn vaker solitair (zie afbeelding 4). Retinametastasen zijn uiterst zeldzaam, en praktisch alle metastasen in de achterste oogkamer bevinden zich in de choroidea (zie afbeelding 5). Er ontstaan al vroeg visusstoornissen wanneer de laesie de fovea aantast, maar met bestraling kan soms het gezichtsvermogen worden behouden. De meeste bij sikkcelziekte gevonden oogafwijkingen zijn het gevolg van occlusie van arteriolen en capillairen ten gevolge van het dichtslippen dat ook typisch is voor andere uitingen van deze ziekte. Bloedingen in de retina komen veel voor en wanneer deze zich uitstrekken tot de subretinale ruimte kunnen zij worden opgemerkt door het black sunburst sign, dat wordt veroorzaakt door de aanwezigheid van hemosiderine en een reactieve hyperplasie van het pigmentepitheel in de nabijheid van de laesie. Het sea-fan sign, een typisch verschijnsel bij deze ziekte, is een uiting van arterioveneuze lusvorming en neovascularisatie op de grens van het slecht doorbloede voorste deel van de retina en het normaler doorbloede achterste deel (zie afbeelding 6). Angiografie met fluoresceïne kan geïndiceerd zijn voor de beoordeling van de neovascularisatie. Angioïde strepen zijn beschreven bij sikkcelziekte en daarmee verwante hemoglobopathieën.

Een patiënt met sikkcelziekte moet minstens eenmaal per jaar door een specialist oftalmoscopisch met verwijde pupil worden onderzocht. Bij kinderen met een sikkcel-retinopathie wordt soms een sterke kronkeling van de vaten gezien. Laser-fotocoagulatie of een andere behandeling kunnen nodig zijn om neovascularisatie en bloedingen binnen de perken te houden en retractie van de retina te voorkomen. Zones van ischemie in de retina geven meestal geen klachten, en de patiënten kunnen zich volkomen onbewust zijn van de afwijkingen in hun zijdelingse visus door uitgebreide perifere ischemie van de retina. Een patiënt midden in een sikkcelcrisis kan echter onder behandeling komen met occlusie van de a. centralis retinae wat een spoedgeval is.

Tabel 1: Wat cotton wool spots kunnen betekenen

AIDS	hypertensie
anemie	leukemie
afsluiting van de a. carotis	blootstelling aan bestraling
collageenziekten	occlusie van a. of v. centralis retinae
diabetes mellitus	trauma (vooral crush-traumata van de thorax)
dysproteïnemieën	

Opmerking: deze lijst is niet volledig

Tabel 2: Wat bloedingen met een wit centrum kunnen betekenen

AIDS	Hypertensie
Anemie	leukemie
Collageenziekten	langdurige of moeilijke intubatie
diabetes mellitus	subacute bacteriële endocarditis
retinopathie als gevolg van verblijf op grote hoogte	

Opmerking: deze lijst is niet volledig

Tabel 3: Wat perifere neovascularisatie in de retina kan betekenen

aortaboog-syndromen	retina-embolieën
ziekte van Behçet	vasculitis in de retina, waaronder arteriolitis
fistel tussen a. carotis en sinus cavernosus	retrolentale fibroplasie
diabetes mellitus	sarcoïdose
hemoglobopathieën	systemische lupus erythematoses

Opmerking: deze lijst is niet volledig.

Medicamenteuze behandeling van CMV-retinitis bij AIDS-patiënten

Zonder behandeling schrijdt een CMV-retinitis onverbiddelijk voort. Er zijn tegenwoordig twee geneesmiddelen beschikbaar voor de behandeling van CMV-retinitis bij patiënten met AIDS -ganciclovir (Cymevene®) en foscarnet (Foscavir®). Bij een recent vergelijkend, gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek bleken beide even werkzaam voor het stoppen van de progressie van CMV-retinitis. Dat bleek uit het percentage gunstig op de behandeling reagerende gevallen, de tijd tot involutie optrad, het optreden van recidieven en de tijd tot het eerste recidief. ⁽¹⁾

De voornaamste bijwerkingen van ganciclovir zijn hematologisch van aard, die van foscarnet hoofdzakelijk renaal. Ganciclovir werd beter verdragen: het aantal patiënten dat de behandeling met deze stof moest staken wegens toxische effecten op het beenmerg was slechts een kwart van het aantal dat moest stoppen met foscarnet wegens insulten, anemie of ernstige en snel progressieve renale toxiciteit met uremie. De gemiddelde overlevingstijd van degenen die aanvankelijk werden behandeld met foscarnet was beter - 12,5 maanden tegenover 8,5 maanden voor degenen die eerst werden behandeld met ganciclovir. Daarom werd het onderzoek eerder gestaakt dan oorspronkelijk de bedoeling was geweest. De oorzaak van dit verschil in mortaliteit is niet bekend.

Sommige clinici menen dat het verband zou kunnen houden met verschillen in de toepassing van antivirale therapieën, maar deze hypothese is niet ondersteund door analyse van het onderzoek. ⁽²⁾ De argumentatie luidt als volgt: omdat zowel ganciclovir als zidovudine (Retrovir®) de productie van leukocyten onderdrukken, zijn patiënten die het eerste gebruiken vaak niet in staat de volledige doses van het laatste te gebruiken; doordat zij in staat waren de volledige doses zidovudine te gebruiken zou de foscarnetgroep een betere overleving hebben.

De verschillen in de overleving zouden het gevolg kunnen zijn van de mogelijkheid dat foscarnet een anti-retrovirale activiteit bezit tegen het HIV, of dat foscarnet en zidovudine synergetisch werken. Voor dit laatste zijn in vitro enkele aanwijzingen gevonden.

Beide antivirale middelen werken virostatisch: het CMV kan alleen worden bedwongen zolang het middel wordt gebruikt. De initiële behandeling met ganciclovir - bij een patiënt met een normale nierfunctie - bestaat uit een kuur van twee weken met twee intraveneuze infusen van 5 mg/kg per dag. Na inductie volgt een onderhoudstherapie die bestaat uit of 5 mg/kg iedere dag, of 6 mg/kg op vijf dagen van de week, ook intraveneus. De retinitis reageert vaak binnen 2-4 weken op de behandeling, maar bij 30-40% van de patiënten ontstaat neutropenie, die het gebruik van het middel kan beperken of aanvullende toediening van cytokine noodzakelijk maakt met recombinante menselijke granulocyt-macrophage-kolonie-stimulerende factor (GM-CSF), in de handel als sargramostim (niet in België), of recombinante menselijke granulocyt-kolonie-stimulerende factor (G-CSF), in de handel als filgrastim (Neupogen®).

Foscarnet vereist ook intraveneuze inductie-toediening en onderhoudstherapie. De initiële therapie bestaat uit driemaal per dag een infuus met 60 mg/kg gedurende twee weken. De onderhoudsdosis is een enkel dagelijks infuus met 90 mg/kg.

De therapie bij reactivering of recidief bestaat uit een nieuwe inductietherapie, waarna wordt teruggekeerd naar onderhoudsdoseringen. Wanneer het niet gelukt de activiteit van het virus te onderdrukken na een tweede 're-inductie' is dat een indicatie om van therapie te veranderen.

Referenties:

1. *Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group, in Collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. N Engl J Med 1992; 326:213-220.*
2. *Hirsch MS: The treatment of cytomegalovirus in AIDS - more than meets the eye. N Engl J Med 1992; 326: 264-266.*

Intra-oculaire bloedingen: ze zien er niet allemaal hetzelfde uit

In het oog, zeggen de oogartsen, is een bloeding geen bloeding. Intra-oculaire bloedingen treden op in verschillende vlakken, ieder met zijn eigen diagnostische implicaties. Een oftalmoscopisch onderzoek kan onderscheiden tussen vier algemene types - subretinale, intraretinale en preretinale bloedingen, en bloedingen in het glasvocht

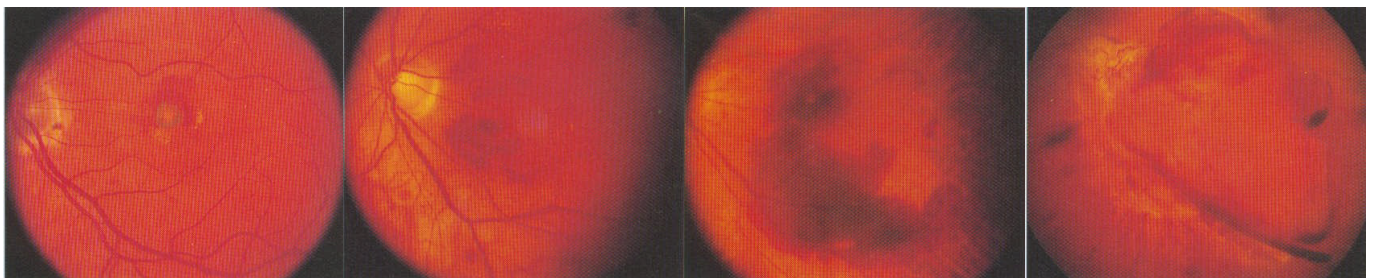
► **Subretinale bloedingen** komen uit de choroidea als complicatie van subretinale neovascularisatie. Zij komen het meest voor bij maculadegeneratie op oudere leeftijd, de voornaamste oorzaak van verlies van gezichtsvermogen bij mensen ouder dan 60 jaar, en hangen op zichzelf niet vaak samen met systemische ziekten. Zij zijn vaak donkerrood of lei-grijs. Subretinale bloedingen kunnen ook worden gezien na oogtraumata of chirurgische ingrepen aan het oog.

► **Intraretinale bloedingen** zijn de vaak geziene stip-en-vlek- of vlamvormige bloedingen, bloedingen met witte centra en de vlekken van Roth. Ze zijn een klassiek beeld bij een langbestaande diabetes. Anders dan preretinale en glasvochtbloedingen wijzen intraretinale bloedingen, bij diabetische retinopathie, niet op aanzienlijke progressie van de ziekte. Uitgebreide intraretinale bloedingen kunnen worden gezien bij occlusie van takken van de retinavenen.

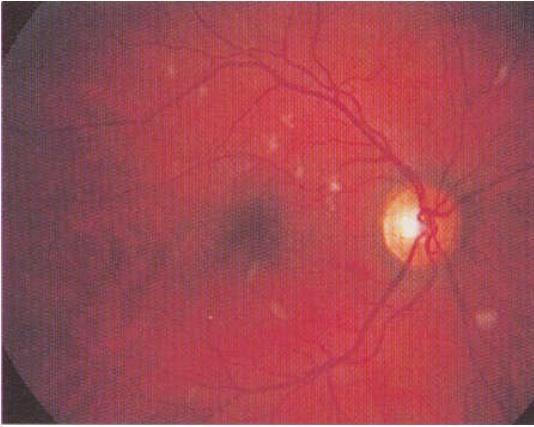
► **Preretinale bloedingen**, een slecht prognostisch teken bij diabetische retinopathie, geven het beeld van bloed dat in lagen is afgezet door de invloed van de zwaartekracht. Hun aanwezigheid wijst op neovascularisatie van de retina - en betekent een proliferatieve retinopathie als gevolg van diabetes mellitus of een andere primaire ziekte, zoals sikkelcelhemoglobinopathie. Snelle laser-fotocoagulatie kan nodig zijn.

► **Glasvochtbloedingen** zijn diffuus en kunnen de onderliggende retina en de vaten daarin onzichtbaar maken. Zij komen voor bij leukemie, lymfomen, hematologische ziekten als trombotische trombocytopenische purpura en andere ziekten waarbij neovascularisatie van de retina voorkomt. Bij een patiënt met diabetes mellitus zijn zij een zeker teken van proliferatieve diabetische retinopathie, waarbij laserfotocoagulatietherapie nodig is. Glasvochtbloedingen en preretinale bloedingen kunnen ook voorkomen na schedeltraumata of intracraniale bloedingen.

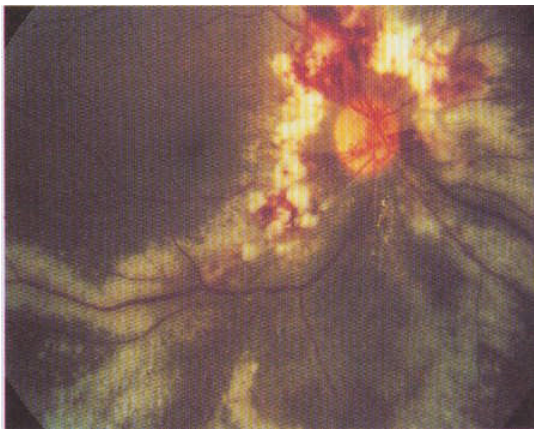
Figuur: Intra-oculaire bloedingen kunnen optreden in vier verschillende vlakken. Ieder heeft een verschillend aspect en een verschillende diagnostische en prognostische betekenis. Hier zien we een subretinale (a) (donker gebied), intraretinale (b) en preretinale bloeding (c); foto (d) toont een glasvochtbloeding .



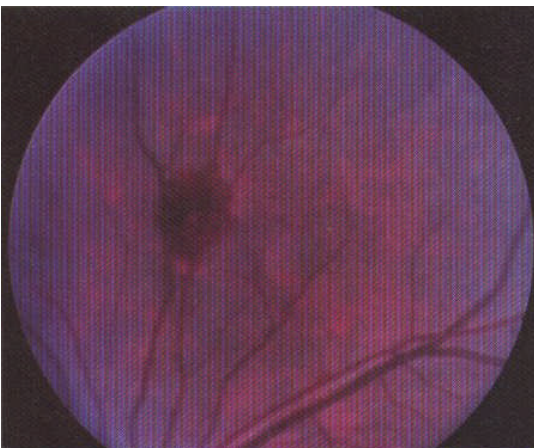
[Afbeelding 1](#) - Retinopathie bij AIDS als gevolg van infectie met het HIV wordt gekenmerkt door cotton wool spots in één of beide ogen.



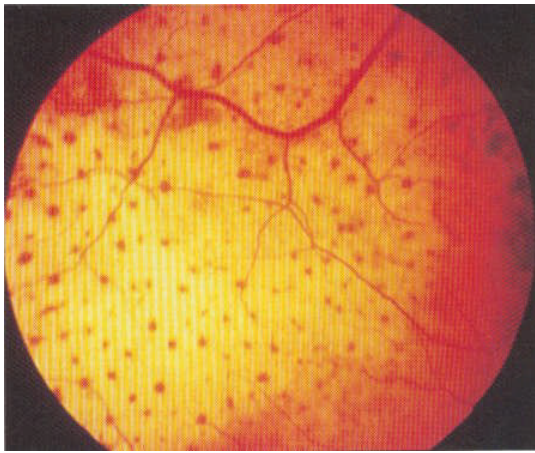
[Afbeelding 2](#) - Cytomegalovirus-retinitis bij AIDS is een necrotiserende neuroretinitis die leidt tot gebieden van witte segmentale troebelheid in de retina.



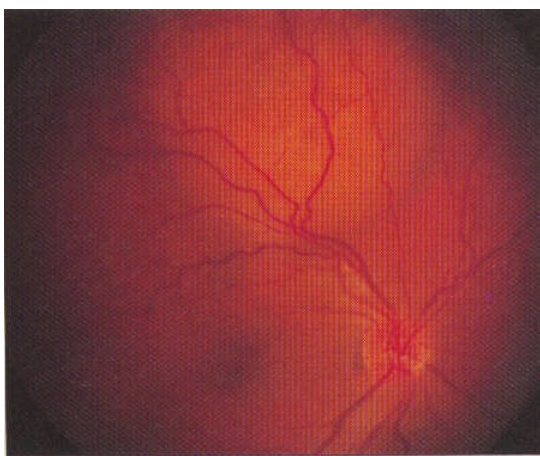
[Afbeelding 3](#) - Bij leukemie kunnen retinabloedingen voorkomen met witte centra die lijken op de vlekken van Roth.



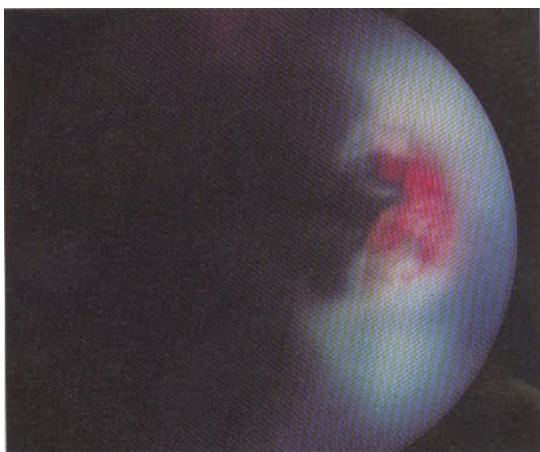
[Afbeelding 4](#) - Metastasen van een mammacarcinoom kunnen multi-pele intra-oculaire laesies veroorzaken.



[Afbeelding 5](#) - Carcinoommetastasen in de choroidea zijn zichtbaar als bleek-grijze (of soms gele) laesies diep in het gebied van de macula. Ze zijn licht verheven en leiden tot ernstige loslatingen wanneer ze groter worden.



[Afbeelding 6](#) - Sikkelcelziekte veroorzaakt arterioveneuze lusvorming en neovascularisatie die het sea-fan sign doen ontstaan in de periferie van de retina, zoals wordt getoond in deze foto van de periferie van de fundus.



Literatuur:

- Barr CC, Joondeph HC: Retinal periphlebitis as the initial clinical finding in a patient with Hodgkin's disease. *Retina* 1983; 3: 253-257.
- Bloem JN, Palestine AG: The diagnosis of cytomegalovirus retinitis. *Ann Intern Med* 1988; 109: 963-969.
- De Smedt MD, Nussenbatt RB: Ocular manifestations of AIDS. *JAMA* 1991; 266: 3019-3022.
- Elkington AR, Khaw PT: ABC of eyes: General medical disorders and the eye. *Br Med J* 1988; 297: 412-416. Farber JM. The eye and systemic disease. *Emerg Med Clin North Am* 1988; 6(1):95-109.
- Ferris FL 111: Photocoagulation for diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (Clinical Conference). *JAMA* 1991; 266: 1263-1265.

- Gordon B, Chang S, Kanavag M, et al: *The effects of lipid lowering on diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol* 1991; 112:385-391.
- Henkind P, Gold DH: *Ocular manifestations of rheumatic disorders. Natural and iatrogenic. Rheumatology* 1973; 4:13-59.
- James DG, Neville E, Langley DA: *Ocular sarcoidosis. Trans Ophthalmol Soc* 1976; 96: 133-139.
- Johnson MH, DeFilipp GJ, Zimmerman RA, et al: *Scleral inflammatory disease. AJNR* 1987; 8: 861-865.
- Kentucky Diabetic Retinopathy Group. *Guidelines for eye care in patients with diabetes mellitus. Results of symposium. Arch Intern Med* 1989; 149: 769-770.
- Klein BE, Mess SE, Klein R et al: *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. Ophthalmol* 1991; 98:1261-1265.
- Lee TC: *Van Gogh's vision. Digitalis intoxication? JAMA* 1981; 245: 727-729.
- Lewellen DR Jr, Singerman LJ: *Thrombotic thrombocytopenic purpura with optic disk neovascularization, vitreous hemorrhage, retinal detachment, and optic atrophy. Am J Ophthalmol* 1980; 89: 840-844.
- Macular Photocoagulation Study Group. *Krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of ocular histoplasmosis. Results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol* 1987; 105:1499-1507.
- Mc Donnell PJ, McDonnell JM, Brown RH et al: *Ocular involvement in patients with fungal infections. Ophthalmology* 1985; 92: 706-709.
- Mines JA, Kaplan HJ: *Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): The disease and its ocular manifestations. Int Ophthalmol Clin* 1986; 26: 73-115.
- Novak MA, Roth AS, Levine MR: *Calcium oxalate retinopathy associated with methoxyflurane abuse. Retina* 1988; 8: 230-236.
- Robin JB, Schanzlin DJ, Meisler DM et al: *Ocular involvement in the respiratory vasculitides. Surv Ophthalmol* 1985; 30:127-140.
- Singerman U: *Angioid streaks associated with hereditary spherocytosis. Am J Ophthalmol* 1984; 98: 647-648.
- Singerman LJ: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. Good news for diabetic patients and health care professionals. Diabetes Care* 1986; 9: 426-429.
- Spoor TC, Wynn P, Hartel WC et al: *Ocular Syphilis. Acute and chronic. J Clin Neuro Ophthalmol* 1983, 3: 197-203.
- Weinstein JM, Chui H, Lane S et al: *Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatous angiitis). Neuro-ophthalmologic manifestations. Arch Ophthalmol* 1983; 101: 1217-1220.