

یوویت و اسکلریت سلی

مترجم: دکتر فریناز برنا: فلوشیپ بیماری‌های شبکیه- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

* این مقاله ترجمه‌ای از مجموعه "Focal Point" مربوط به ماه October سال ۲۰۱۷ با عنوان "Tubercular Uveitis and Scleritis" می‌باشد.

مقدمه

سل چشمی، یک نوع از بیماری سل خارج ریوی است که به تنهایی یا همراه با بیماری ریوی و یا یک کانون خارج ریوی روی می‌دهد. تظاهرات بالینی به واسطه التهابی که برطرف نشده، ایجاد می‌شود و توازن پویایی است که بین عامل بیماری‌زای مخرب و سیستم ایمنی محافظت کننده وجود دارد. بیماری می‌تواند هر قسمت از چشم، از ملتحمه تا عصب بینایی را درگیر نماید. با وجود پیشرفت‌های زیادی که در روش‌های تشخیصی حاصل شده، تایید عامل بیماری همچنان چالش برانگیز است. مشکل اصلی، تهیه مایع یا نمونه بافتی برای آزمایشگاه جهت تایید تشخیص می‌باشد. با آغاز درمان مناسب، التهاب به سرعت پسرفت می‌کند. تشخیص زودرس و درمان به موقع در جلوگیری از عود بیماری ضروری است.

اپیدمیولوژی سل

شیوع جهانی سل در سال ۲۰۰۳ به اوج رسید و پس از آن به آهستگی کاهش یافت. شیوع و بروز سل به طور غیرمتناسبی در کشورهای در حال توسعه به ویژه کشورهای فقیر آسیایی و آفریقایی بیش تر بوده و ۱۲-۸ برابر بیش تر از آمریکای شمالی است. اپیدمی سل و HIV وقوع هر دو بیماری را چند برابر می‌کند، به ویژه در کشورهای آفریقایی که پایین تر از صحرای ساهارا قرار دارند. بروز سالیانه سل در بیماران آلوده به HIV، ۲۵ برابر بیش تر از افراد سالم است (۳۱۴۲ در ۱۰۰ هزار نفر). تهدید جهانی دیگری که هنوز وجود دارد، ظهور سل مقاوم به چند دارو (MDR-TB) و مقاومت دارویی بسیار گسترده سل (XDR-TB) می‌باشد. گونه‌های مقاوم مایکوباکتریوم توبرکلوزیس نیز در کشورهای در حال توسعه شایع تر بوده و توانایی بالقوه دارند که روند تلاش‌ها جهت کنترل همه‌گیری‌های سل را معکوس نمایند.

سازمان بهداشت جهانی (WHO) تخمین زده در کل جهان، ۲۰/۵ درصد از بیماران مبتلا به سل و ۳/۵ درصد از موارد جدید سل (شامل ۴۸۰ هزار بیمار)، مقاوم به چند دارو می‌باشد که از این بیماران، ۹ درصد مقاومت دارویی بسیار گسترده دارند. این موارد به طور تلویحی در مورد سل چشمی نیز قابل توجه است. میزان درگیری چشمی در بیماران مبتلا به سل در اکثر مطالعات بیمارستانی بین ۳ تا ۱۲ درصد بوده که به میزان جمعیت تحت مطالعه و معیارهای تشخیصی مرتبط است.

علت، بیماری‌زایی و سیر طبیعی عفونت

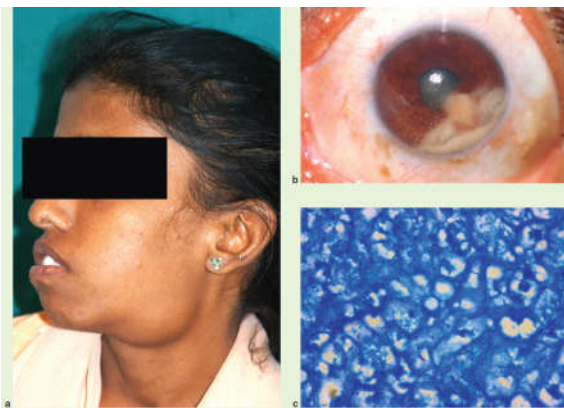
مایکوباکتریوم توبرکلوزیس یک باکتری میله‌ای شکل اسید فاست با رشد آهسته می‌باشد. سل یک بیماری واگیردار است که از طریق هوا سرایت می‌کند. وقتی یک فرد حساس (افراد مسن، فرد دچار سوءتغذیه یا فرد مبتلا به ضعف سیستم ایمنی)، قطرات حاوی باسیل سل را استنشاق می‌کند، باکتری به داخل واکوئول‌های ریه منتقل می‌شود. باسیل می‌تواند به سرعت شروع به تکثیر نموده و سل اولیه ایجاد نماید، یا توسط سیستم ایمنی از بین برود. به طور فرعی، باسیل سل متابولیسم خود را آهسته می‌کند و با شرایط تحت استرسی که به وسیله ایمنی میزبان ایجاد می‌شود، تطابق می‌یابد و بیماری به صورت سل نهفته و بدون علامت باقی می‌ماند. اگر عفونت توسط سیستم ایمنی پاک نشود، بیماری از غدد لنفاوی ناحیه‌ای به ریه گسترش یافته و سل ریوی ایجاد می‌کند. تکثیر باسیل‌های سل در ماکروفاژها و غدد لنفاوی ناحیه‌ای منجر به انتشار بیماری از هر دو راه لنفاتیک و مسیر خونی می‌گردد که باعث کاشته شدن در اندام‌های متعدد شده و سل خارج ریوی ایجاد می‌شود. سل یک بیماری پویا است و طیفی از تظاهرات بالینی و پاسخ‌های وابسته به سیستم ایمنی را دارا می‌باشد.

سل نهفته

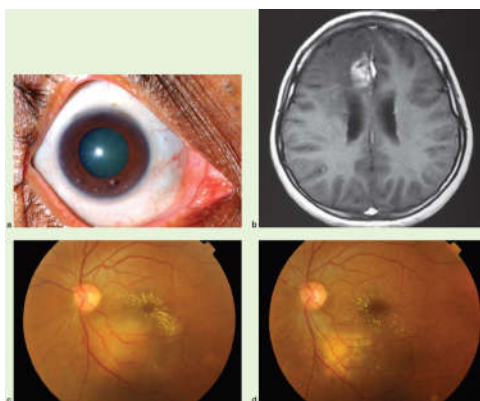
عفونت نهفته سل (LTBI) شرایطی است که در آن شواهد ایمونولوژیک عفونت سل [(تست پوستی مثبت توبرکولین) TST یا IGRA (سنجش گاما اینترفرون مترشح‌ه)] در فردی که علایم

یوویت و اسکلیت ناشی از سل

سل یکی از علل شایع یوویت عفونی است که می‌تواند اپی‌اسکلرا، صلبیه و قرنیه را درگیر کند. سل چشمی می‌تواند تظاهرات بالینی مختلفی داشته باشد. تظاهرات بیماری می‌تواند به صورت یک‌طرفه یا دوطرفه و غیرقرینه باشد. سیر بیماری به طور مشخص راجعه، مزمن و با سیر آهسته و ناآشکار می‌باشد (تصویر ۳a و ۴). از نظر ساختمانی، یوویت ناشی از سل ممکن است به صورت قدامی، بینابینی یا یوویت خلفی و هم‌چنین پان‌یوویت بروز کند. یوویت سلی اغلب به صورت گرانولوماتوس می‌باشد (تا غیرگرانولوماتوس).



تصویر ۱- سل چشمی و لنفادنیت سلی هم‌زمان. (a) آبسه سرد سلی از غده لنفاوی تحت فکی. (b) گرانولوم سلی اتاق قدامی. (c) رنگ‌آمیزی گرانولوم اتاق قدامی بازیل- نلسون نشان‌دهنده باسیل‌های اسید- فاست و سلول‌های اپی‌تلیوید می‌باشد. سل ریوی وجود ندارد.



تصویر ۲- سل چشمی و سل مغزی هم‌زمان. (a) رسوبات قرنیه به شکل چربی گوسفند. (b) MRI به علت سردرد انجام شده و شواهد سل مغزی هم‌زمان وجود دارد. سل ریوی وجود ندارد. (c) توبرکل کروئید و جداسدگی ترشچی و نورورتنیت مجاور. (d) ۴ ماه پس از درمان با داروهای ضدسل توبرکل بهبود یافته و مایع زیرشبکیه جذب شده است. دید بیمار از ۲۰/۸۰ به ۲۰/۲۰ بهبود یافته است.

بالینی یا علایم رادیوگرافیک سل فعال را ندارد، وجود دارد و در شرایطی است که فرد آلوده شده ولی بیمار نیست و نمی‌تواند بیماری را به سایر افراد منتقل کند. تا ۱۵ درصد بیمارانی که عفونت نهفته دارند، ممکن است به سمت بیماری فعال پیشرفت کنند و این رویداد زمانی است که شرایط محیطی مانند (تغذیه ضعیف، تماس محدود با میزان کافی اشعه ماورا بنفش و تهویه طبیعی ناکافی) فراهم شود.

دستورالعمل‌های ساده شده‌ای مبتنی بر شواهد در دسترس می‌باشد و معاینه‌گرها نیاز دارند که از دستورالعمل‌های بین‌المللی و بومی شده استفاده نمایند. علاوه بر این سازمان بهداشت جهانی به تازگی پروتکلی برای مدیریت سل نهفته منتشر کرده است. اهمیت سل نهفته در مواردی است که چشم‌پزشکان و متخصصان یوویت از مهارکننده TNF- α (فاکتور نکروز تومور) استفاده می‌کنند. بیماران مبتلا به سل نهفته در خطر فعال شدن سل هستند و نیاز به درمان پیش‌گیری‌کننده براساس دستورالعمل‌های WHO قبل از شروع درمان با داروهای مهارکننده فاکتور نکروز‌کننده تومور- آلفا دارند.

سل خارج چشمی

هشتاد درصد بیماران با سل ریوی و ۲۰ درصد با سل خارج ریوی و یا ترکیبی از هر دو تظاهر می‌یابند. علایم سل ریوی شامل سرفه، درد قفسه سینه، خلط خونی، تب، لرز، تعریق شبانه، از دست دادن اشتها، کاهش وزن و خستگی‌پذیری می‌باشد. بیماران مبتلا به سل خارج ریوی ممکن است علایم تنفسی و رادیوگرافی غیرطبیعی قفسه سینه نداشته باشند. علایم و نشانه‌ها بستگی به اندام درگیر دارد. اندام‌هایی که در سل خارج ریوی درگیر می‌شوند، شامل پرده جنب، غدد لنفاوی (تصویر ۱a)، سیستم عصبی مرکزی (تصویر ۲b)، چشم‌ها (تصویر ۱b, c, d, ۲a, ۳a, ۴, ۵, ۶a, ۷ و ۸)، سیستم اسکلتی عضلانی (تصویر ۳b)، مسیر ادراری- تناسلی و دستگاه گوارش می‌باشند.

بیماران ممکن است با غدد لنفاوی قابل لمس، دردهای شکمی، اسهال، نازایی، دردهای مفصلی (یک مفصل)، فلج اعصاب، تشنج یا علایم مننژیسم مراجعه نمایند. چشم‌پزشکان باید در شرح حال بیماران سوالات مناسب را بپرسند و معاینات مربوط را انجام دهند. هم‌چنین بررسی آزمایشگاهی مناسب برای رد کردن سل ریوی و خارج ریوی که ممکن است با سل چشمی مرتبط باشند باید صورت پذیرد.

اسکلریت

سل می‌تواند به صورت اپی‌اسکلریت، اسکلریت، اسکلروکراتیت و اسکلروکراتوویویت راجعه بروز کند و به طور شایع با تشکیل ندول (برآمدگی) صلبیه یا اپی‌اسکلرا همراه است. در چشم‌هایی که اسکلروویویت دارند، لایه‌های عمقی‌تر قرنیه ملتهب شده و جوشگاه (اسکار) به جا می‌گذارند، در حالی که لایه‌های سطحی‌تر شفاف باقی می‌مانند. سیر بیماری به طور قابل توجه مزمن، نآشکار و آهسته می‌باشد و ممکن است به سمت نکروز (مرگ نسوج) پیش‌رفت کند.

وقتی که بیماری راجعه باشد و اپی‌اسکلرا، صلبیه، قرنیه و یا بافت یووه‌آ را درگیر کند (به صورت هم‌زمان و یا دوره‌های متوالی) به شدت مطرح‌کننده سل می‌باشد (تصویر ۳a و ۴).



تصویر ۳- سل چشمی همراه با سل استخوان که با نمونه‌برداری تایید شده است. (a) اسکلریت حاد در چشم راست و کدورت‌های چندکانونی قرنیه در چشم چپ ناشی از دوره‌های راجعه و مزمن اسکلروکراتیت. (b) نمونه‌برداری از گرانولوم استخوان متاتارس اول، تشخیص سل استخوان را اثبات نموده است. پس از درمان اختصاصی ضد سل، اسکلریت چشم راست عود نکرده است. رادیوگرافی قفسه سینه طبیعی بود.

یووویت قدامی

التهاب در اتاق قدامی ممکن است به صورت گرانولومی یا غیرگرانولومی باشد. رسوبات قرنیه‌ای بزرگ، گرانولومی و به شکل چربی گوسفند همراه با مقادیر کمی سلول و flare در اتاق قدامی ممکن است وجود داشته باشد (تصویر ۲a). گرانولوم‌های عنبیه و ندول‌های کوبه و بوساکا منجر به چسبندگی‌های خلفی با پایه پهن

می‌شوند. ندول‌های سل می‌توانند در زاویه اتاق قدامی نیز دیده شوند. هایپوپویون می‌تواند در موارد التهاب حاد و شدید سل وجود داشته باشد. در کشورهای در حال توسعه، سل می‌تواند علت یووویت قدامی مزمن و باند کراتوپاتی در کودکان باشد. گلوکوم ثانویه و آب‌مرورید می‌تواند رخ دهند. افتراق علل عفونی یووویت از یووویت مرتبط با آرتريت ایدیوپاتیک جوانان برای درمان مناسب آن بسیار حایز اهمیت می‌باشد (تصویر ۶a).

یووویت بینابینی

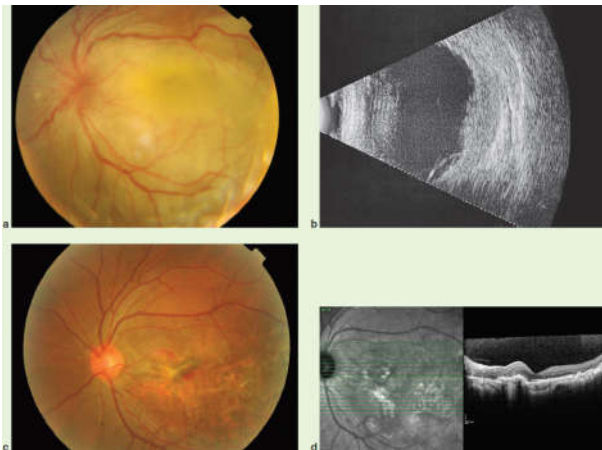
سل چشمی می‌تواند به شکل التهاب زجاجیه (ویتريت)، وجود گلوله برفی (snow ball) در ناحیه پارس پلانا و توده‌های برفی (Snow banking)، گرانولول‌های محیطی، جوشگاه‌های پیگمانته (حاوی رنگدانه) در ناحیه پارس پلانا یا ایجاد sheeting اطراف عروق همراه یا بدون ادم کیستیک ناحیه ماکولا باشد. یووویت بینابینی ناشی از سل و سارکوئیدوز بسیار به یکدیگر شبیه هستند. برخلاف سارکوئیدوز، یووویت بینابینی ناشی از سل اغلب یک‌طرفه یا دوطرفه و غیرقرینه بوده و به درمان با کورتیکواستروئیدها و داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی مقاوم می‌باشد. توپرکوم اجسام مژه‌ای (Ciliary body) می‌تواند باعث برجسته شدن عنبیه به سمت جلو و نامنظم شدن عمق اتاق قدامی شود که با بیومیکروسکوپی اولتراسوند قابل تشخیص است.

یووویت خلفی

توپرکل‌های کوروئید، ندول‌های (برآمدگی‌ها) کوچکی به رنگ خاکستری-سفید تا زرد می‌باشند. پس از بهبود، جوشگاه‌های تیره رنگ و چندکانونی کوریورئینال به جا می‌گذارند (تصویر ۴b-d و ۵).

مشاهده این جوشگاه‌ها در امتداد عروق شبکیه بیمار، مطرح‌کننده سل به عنوان علت بیماری می‌باشد. درگیری اولیه شبکیه در سل نادر است. به هر حال ممکن است رتینیت در همراهی با کوروئیدیت مشاهده شود. گرانولوم سلی در زیر شبکیه می‌تواند دچار نکروز میعانی شده و آبه زیرشبکیه تشکیل دهد (تصویر ۵a). معمولاً عروق شبکیه از روی گرانولوم کوروئید و آبه زیر شبکیه عبور می‌کنند، بدون این که شواهد واسکولیت را نشان دهند (تصویر ۲c و ۵). در موارد نادر یووویت ممکن است با پری‌فلبیت عروق شبکیه همراه با خون‌ریزی و آگزودا مشاهده شود. عصب بینایی ممکن است به طور مستقیم از طریق انتشار خونی و یا گسترش از کوروئید درگیر شود (تصویر ۴c و ۵a).

کورتیکوستروئید و داروهای تعدیل‌کننده سیستم ایمنی پاسخ نمی‌دهند ولی با داروهای ضد سل کنترل می‌شوند.



تصویر ۵- آبه زیرشبکیه ناشی از سل قبل و پس از درمان. (a) آبه وسیع زیر شبکیه در چشم چپ بیماری که به تازگی سل ریوی تشخیص داده شده است، دیده می‌شود. (b) سونوگرافی B-mode از چشم چپ نشان‌دهنده ضخیم شدن شبکیه و کورویید و جداسازی ترشی شبکیه می‌باشد. (c) پس از تکمیل درمان ضد سل، ضایعه کاملاً بهبود یافته است که با تشکیل جوشگاه در ناحیه ماکولا، همراه است ولی کانون‌های خون‌ریزی در زیر شبکیه باقی مانده است. (d) OCT مطرح‌کننده تشکیل غشای نورگزا در کورویید می‌باشد. دید از درک نور به ۲۰/۴۰ در چشم چپ بهبود یافته است.

پان یوویت

علاوه بر یافته‌های قسمت خلفی، بیماران ممکن است هم‌زمان پان‌یوویت و التهاب گرانولومی یا غیرگرانولومی اتاق قدامی داشته باشند. درمان سیستمیک با داروهای ضد سل می‌تواند از عود بیماری جلوگیری کند.

اندوفتالمیت / پان‌افتالمیت

به صورت نادر، به دنبال پاره شدن آبه زیر شبکیه به داخل زجاجیه (تصویر ۵ a,b) پاسخ التهابی شدید و حاد ممکن است منجر به هایپوپیون شود. این رویداد می‌تواند باعث بروز اندوفتالمیت یا حتی پان‌افتالمیت با عفونت صلبیه و بافت‌های حذقه گردد.

تشخیص‌های افتراقی

یوویت‌های گرانولومی ممکن است با بیماری‌های سارکوییدوز، VKH، سمپاتیک افتالمیا، کوروییدیت سرپیچینوس، عفونت‌های هرپس سیمپلکس یا واریسلا زوستر، یوویت فاکو آنتی‌ژنیک، سیفیلیس و جذام رخ دهد. سایر علل گرانولوم‌های کورویید شامل



تصویر ۴- سل چشمی همراه با سل ریوی هم‌زمان. (a) یک فرد ۳۰ ساله که کشت خلط مثبت و سل ریوی داشته و تحت درمان با داروهای ضد سل بوده است. در چشم چپ اسکلیت وجود دارد. (b) جوشگاه ترمیم شده قدیمی و تیره رنگ نزدیک ماکولا، احتمالاً کوروییدیت بهبود شده ناشی از سل بوده است. (c) ضایعه رتینوکوروییدال با واکنش زجاجیه در چشم چپ. (d) یک ماه پس از درمان با داروهای ضد سل، ضایعه فعال در چشم چپ شروع به بهبود کرده است. کدورت زجاجیه کم‌تر شده، عصب بینایی پر خون باقی مانده است.

نوریت عصب بینایی (التهاب عصب بینایی)، نوروریتینیت (تصویر ۲c,d)، گرانولوم عصب بینایی و تورم عصب بینایی می‌تواند منجر به کاهش بینایی به صورت حاد شود. فلورسئین آنژیوگرافی از توپرکل‌های کورویید ممکن است در مرحله ابتدایی هایپوفلورسنت و در مرحله انتهایی، هایپرفلورسنت همراه با نشت دیورس را نشان دهد. سایر علائمی که به طور شایع در فلورسین آنژیوگرافی ایجاد می‌شود شامل رنگ گرفتن سر عصب و تجمع ماده حاجب در فضای زیرشبکیه در نواحی که جداسازی اگزوداتیو (ترشی) رخ داده است، می‌باشد. واسکولیت انسدادی شبکیه می‌تواند همراه با ایسکمی شبکیه و نورگزایی رخ دهد و در فلورسین آنژیوگرافی نشان داده شود.

کوروییدیت Serpiginoid (جابه‌جا شونده) ناشی از سل

سل می‌تواند کوروییدیت شبیه به سرپیچینوس ایجاد کند (SLC) که به آن کوروییدیت جابه‌جاشونده (سرپیچینوئید) چندکانونی سلی نیز گفته می‌شود که گاهی اوقات کوروییدیت سرپیچینوس کلاسیک را تقلید می‌کند (SC). (SC) معمول (کلاسیک) با گسترش ضایعات از ناحیه اطراف عصب به سمت خارج و در حضور زجاجیه شفاف مشخص می‌شود. برعکس در SLC ناشی از سل، ضایعات به صورت چندکانونی، پراکنده و بسیار تیره رنگ (پیگمانته) در همراهی با سلول‌های زجاجیه دیده می‌شوند. برخلاف SC معمول (کلاسیک)، SLC سلی به درمان با

FERON-TB Gold یا شواهد آسیب‌شناسی بافتی از غدد لنفاوی یا سایر بافت‌ها یا شواهد تصویربرداری. همچنین پاسخ درمانی به داروهای ضدسل و نبودن عود موجب تقویت بیشتر تشخیص می‌شود.

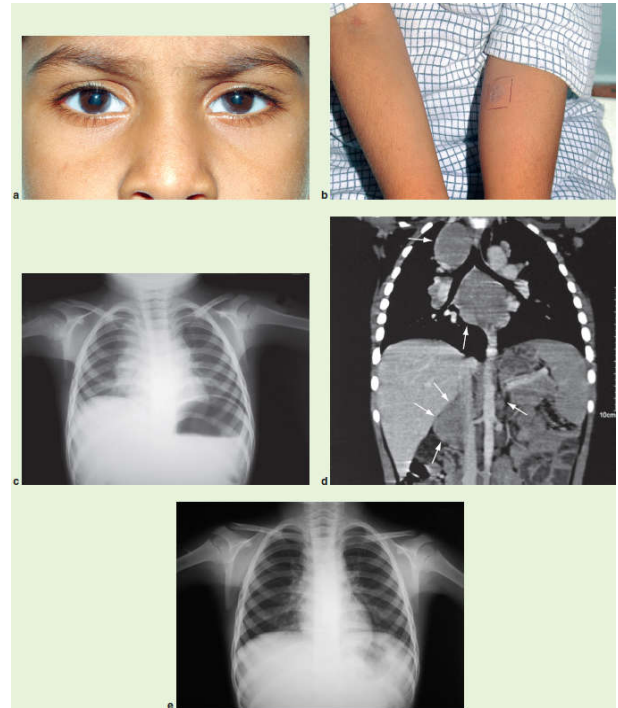
بررسی‌های آزمایشگاهی - تست‌های فرعی

بررسی آزمایشگاهی بیمار مبتلا به یوویت، همیشه باید شامل بررسی سل همراه با سارکوئیدوز و سیفیلیس باشد. وقتی که نشان دادن مستقیم مایکوباکتریوم توبرکلوزیس یا DNA آن در مایعات چشمی امکان‌پذیر نباشد، از مطالعه پاسخ ایمنی یا علائم رادیولوژی به عنوان شواهد تاییدکننده برای تشخیص سل چشمی با احتمال قوی (presumed) استفاده می‌گردد (تصویر e-c، b و ۳b). در کشورهایی که سل بومی نیست، اغلب در ابتدا روش‌های تاییدکننده انجام می‌شود و سپس براساس شک بالینی، اقدامات تهاجمی‌تر برای نشان دادن عفونت چشمی سل در نظر گرفته می‌شود.

مطالعه پاسخ ایمنی

واکنش مثبت به صورت سفت و برجسته شدن (induration) پوست پس از تست مانتوکس یا TST، نشان‌دهنده پاسخ موفق ایمنی سلولی به آنتی‌ژن مایکوباکتریوم می‌باشد. واکنش TST برای مایکوباکتریوم توبرکلوزیس اختصاصی نیست. انجمن قفسه صدری آمریکا و مرکز کنترل و جلوگیری از بیماری‌های آمریکا (CDC)، واکنش به TST را در موارد زیر مثبت در نظر می‌گیرد: induration بیش‌تر یا مساوی ۵ میلی‌متر در بیماران با خطر بسیار بالا (مثل رادیوگرافی غیرطبیعی قفسه سینه یا بیماران HIV)، ۱۰ میلی‌متر یا بیش‌تر در بیماران با خطر بالا (بیمارانی که در نواحی بومی بیماری هستند) و ۱۵ میلی‌متر یا بیش‌تر در بیماران که عوامل خطرزای شناخته شده ندارند. IGRAS که به طور تجاری در دسترس هستند، مانند TB (Oxford Immunotec Marlborough, MA)، T-spot و QuantiFERON-TB Gold In-Tube، روش‌های invitro برای پاسخ ایمنی اختصاصی بیمار به آنتی‌ژن مایکوباکتریوم توبرکلوزیس می‌باشند. براساس دستورالعمل مرکز کنترل و جلوگیری از بیماری‌های آمریکا، IGRAS در تمامی مواردی که TST به صورت معمول انجام می‌شود، می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد ولی دستورالعمل‌های انجمن‌های کانادا و بریتانیا، استفاده از IGRAS را فقط برای تایید تست پوستی مثبت توصیه می‌کنند. این تست‌ها در ابتدا برای غربال‌گری سل نهفته طراحی شدند، ولی مشخص شد که در موارد سل فعال سیستمیک و چشم نیز مفید می‌باشند.

سارکوئیدوز، سیفیلیس، توکسوپلاسموز، توکسوکاریزیس و ضایعات قارچی می‌باشند. در کودکان که یوویت قدامی مزمن سلی همراه با باند کراتوپاتی دارند (تصویر ۶a)، تشخیص افتراقی شامل یوویت قدامی مرتبط با آرتریت ایدیوپاتیک جوانان JIA می‌باشد.



تصویر ۶- یوویت قدامی سلی در کودکان. (a) این پسر ۶ ساله، یوویت قدامی دوطرفه مزمن همراه با باند کراتوپاتی داشت. (b) واکنش مانتوکس در این بیمار شدید بود، طی ۴۸ ساعت ۲۶*۲۵ میلی‌متر اندازه‌گیری شد. (c) رادیوگرافی قفسه سینه نشان‌دهنده پهن شدن ناحیه مدیاستن می‌باشد. (d) CT اسکن از قفسه سینه، بزرگ‌شدن وسیع غدد لنفاوی را نشان می‌دهد (پیکان‌ها) که در سل اولیه کودکان شایع‌تر از بالغین است. (e) بزرگی غدد لنفاوی و التهاب داخل چشمی به طور کامل پس از درمان ضدسل برطرف شدند.

روش‌های تشخیصی

تشخیص قطعی زمانی صورت می‌گیرد که باسیل سل یا DNA آن در مایعات یا بافت‌های چشمی نشان داده شود. تشخیص سل چشمی با احتمال قوی زمانی مطرح می‌شود که علائم اختصاصی سل چشمی مانند یوویت سلی، گرانولوم کورویید، یوویت همراه با چسبندگی خلفی با پایه پهن و گسترده، واسکولیت شبکه‌ای همراه یا بدون کوروییدیت یا SLC وجود داشته باشد. تشخیص سل چشمی با احتمال قوی، زمانی که شواهد خارج چشمی بیماری وجود داشته باشد، بیشتر تقویت می‌شود، مانند تست پوستی مثبت سل یا نتایج QuantiFERON (Cellestis/Qiagen, Valentia, CA)

تکنیک‌های تاییدکننده: شناسایی سل

بررسی مناسب، روش صحیح به کار بردن نمونه‌های چشمی است. به علت این که حجم مایعات، میزان بافت و مقدار باسیل‌ها محدود می‌باشد، تشخیص با نشان دادن باسیل‌های اسید-فاست زیر میکروسکوپ تایید می‌شود. دو محل برای تهیه نمونه‌های چشم وجود دارد. اتاق قدامی و خلفی چشم. زمانی که التهاب به طور اولیه در اتاق قدامی بوده و گرانولوم موجود باشد، احتمال مقدار بالاتر باسیل وجود دارد. محتوای گرانولوم به روش جراحی کشیده می‌شود و نمونه برای بررسی آسیب‌شناسی بافتی فرستاده می‌شود. نمونه با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (H&E)، زیل-نلسون (ZN)، گوموری متنامین سیلور و پرئودیک اسید-شیف برای دیدن باسیل‌های اسید-فاست، قارچ‌ها و انگل‌ها رنگ می‌شود. (تصویر 7a,b). شواهد گرانولوم غیرکازیفیه بدون وجود میکروارگانیسم برای سارکوئیدوز تشخیصی می‌باشد. در غیاب گرانولوم، نمونه زلالیه و زجاجیه برای مشاهده مستقیم اسمیر توسط میکروسکوپ استفاده نمی‌شود. زیرا حساسیت پایین بوده و میزان باسیل کم است. روش‌های تشخیصی مولکولی در این نمونه‌ها ارجح می‌باشد. گرانولوم‌های کورویید، از آنجا که اغلب نزدیک به ماکولا قرار دارند، معمولاً قابل نمونه‌برداری نیستند (تصویر 7c). معمولاً وقتی بافت از اتاق خلفی به دست می‌آید که کره چشم تخلیه شده باشد. یافتن باسیل‌های اسید فاست در یک گرانولوم ممکن است با رنگ‌آمیزی زیل-نلسون به دست بیاید. گاهی اوقات، به علت واکنش شدید گرانولومی همراه با نکروز، ممکن است باسیل قابل نشان دادن نباشد. در غیاب باسیل، الگوی آسیب‌شناسی ویژه‌ای که با رنگ‌آمیزی H&E به دست می‌آید، می‌تواند تشخیص را تسریع نماید.

صرفنظر از اندامی که درگیر می‌باشد، گرانولوم سلی غالباً تجمعی از لنفوسیت‌ها، سلول‌های اپی‌تلیوئید، سلول‌های ژانت لانگهانس و یک ناحیه مرکزی از نکروز کازیفیه را نشان می‌دهد (تصویر 7c). وقتی که نمونه کافی پس از ویتراکتومی یا نمونه‌برداری از گرانولوم یا آبه اتاق قدامی وجود داشته باشد، نمونه برای کشت در محیط جامد و مایع فرستاده می‌شود. نتایج کشت در محیط جامد به طور طبیعی ۸-۶ هفته به طول می‌انجامد. کشت در محیط جامد با استفاده از سیستم‌های خودکار یا نیمه خودکار ممکن است کم‌تر از ۲ هفته طول بکشد. با به دست آوردن مایکوباکتری‌های قابل حیات، سیستم‌های کشت امکان آزمایش از نظر مقاومت آنتی‌بیوتیکی را فراهم می‌کنند.

ارزش تخمینی مثبت و منفی IGRAS به شیوع سل در جمعیت بستگی دارد. در کشورهایی که سل بیماری بومی نیست، نتایج IGRAS باید با احتیاط تفسیر شوند، زیرا نتایج مثبت کاذب تست‌ها ممکن است در بیماران سارکوئیدوز نیز مشاهده شود، علاوه بر این، سل چشمی می‌تواند حتی وقتی که یک یا هر دو تست منفی هستند نیز رخ دهد.

تشخیص رادیوگرافی

رادیوگرافی قفسه سینه روش غربال‌گری اصلی برای تشخیص سل اولیه ربوی باقی مانده است. شایع‌ترین موارد غیرطبیعی در کودکان، بزرگی غدد لنفاوی مجاور نای و ناف ریه می‌باشد که در ۹۵-۹۰ درصد موارد (و ۴۳ درصد بالغین) مشاهده می‌گردد. لنفادنوپاتی در یک‌سوم موارد دوطرفه می‌باشد (تصویر ۶c,e). CT اسکن قفسه سینه، روش انتخابی برای تشخیص گسترش اولیه برونکوئیتیک و لنفادنوپاتی ناف ریه و شکمی بوده (تصویر ۶d) و برای مشخص کردن فعال بودن یا نبودن عفونت به کار می‌رود. به طور کلی CT اسکن قفسه سینه از رادیوگرافی ساده حساس‌تر است. MRI در یافتن درگیری سیستم عصبی مرکزی و سل ستون فقرات (تصویر ۲b) بر CT اسکن ارجح می‌باشد. از آنجا که تغییرات متابولیک پیش از تغییرات ساختاری رخ می‌دهد، توموگرافی با نشر پوزیترون با استفاده از ^{18}F -فلوئوروداکسی گلوکز (FDG) یا PET scan و CT اسکن، ممکن است در تشخیص و ارزیابی پاسخ به درمان ضدسل نقش داشته باشد. تلفیق تصاویر CT و PET، نقشه عملکردی و ساختاری دقیقی از روند بیماری سل در ریه‌ها را فراهم می‌کند.

تست‌های آزمایشگاهی: تست‌های مستقیم برای سل

تشخیص سل فعال چشمی براساس ترکیبی از تظاهرات متفاوت می‌باشد: تشخیص بالینی یوویت گرانولومی مزمن، گرانولوم کورویید، کوریوریتینیت چندکانونی (پیگمانته)، میکروبیولوژی (اسمیر یا کشت مثبت از مایعات چشمی برای باسیل‌سل و مولکولی PCR مثبت) و یا آسیب‌شناسی بافتی (گرانولوم کازیفیه در بافت‌های چشمی). گاهی اوقات شواهد حمایت‌کننده مانند تظاهرات رادیوگرافی (ارتشاح، فیبروز، وجود حفره در گرافی یا CT اسکن قفسه سینه)، PET-CT که مطرح‌کننده سل باشد، نمونه خلط که از نظر باسیل اسید-فاست مثبت باشد و حتی نمونه‌برداری از سایر بافت‌ها، می‌تواند در تشخیص سل خارج چشمی مورد استفاده قرار گیرد و باعث درمان سیستمیک بهتر گردد.

درمان

درمان آنتی بیوتیکی

سل چشمی مشابه به سل ریوی، با چند داروی ضدسل درمان می شود تا موجب پاک شدن باکتری ها شود. درمان شامل مرحله اولیه به مدت ۲ ماه با ایزونیازید، ریفامپین، پیرازینامید و اتامبوتول است که پس از آن ۴ ماه با ایزونیازید و ریفامپین ادامه می یابد (جدول ۱). مشاوره با یک متخصص بیماری های عفونی برای مدیریت، تجویز و پی گیری درمان سیستمیک ضدسل ضروری است. مشاهده مستقیم درمان توسط WHO به صورت بین المللی توصیه شده است. امروزه بیش از ۱۸۰ کشور، از جمله ایالات متحده این برنامه را اجرا می کنند. در برخی از موارد شدید یا مقاوم بیماری، طول مدت دو مرحله درمان براساس تصمیم گیری پزشک معالج ممکن است افزایش یابد.

نقش کورتیکواستروئیدها در درمان سل چشمی

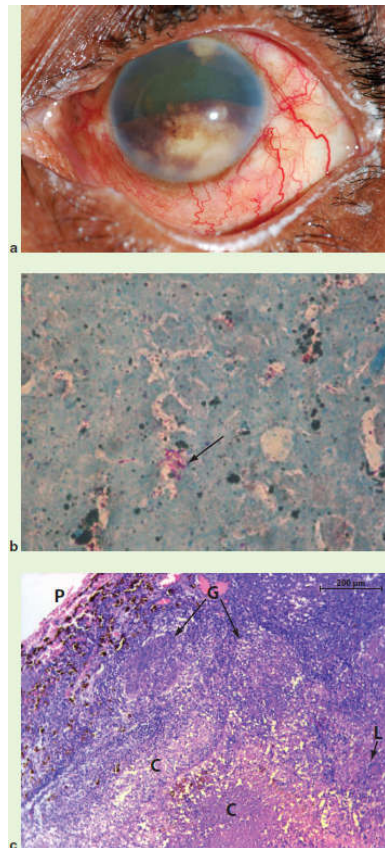
با اضافه کردن کورتیکواستروئیدها، پیامدهای التهاب داخل چشمی به حداقل می رسد. وقتی که سل چشمی فقط با داروهای ضدسل درمان می شود، ممکن است بیماری در ابتدا به طور متناقضی به علت مرگ باسیل سل تشدید یابد (واکنش جاریش- هگزایمر). مصرف همزمان کورتیکواستروئید خوراکی با درمان ضدسل به خصوص در ضایعات نزدیک به ماکولا یا عصب بینایی، ممکن است مورد نیاز باشد. معمولاً پردنیزولون خوراکی با مقدار ۱ mg/kg همراه با درمان ضدسل تجویز می گردد و به آهستگی کاهش می یابد. کورتیکواستروئید به شکل خوراکی، اطراف و یا داخل چشم هرگز نباید به تنهایی برای درمان یوویت عفونی به کار رود.

یوویت قدامی ناشی از سل با کورتیکواستروئید موضعی و سیکلوپلژیک همراه با داروی ضدسل درمان می شود. برای درمان یوویت بینابینی همراه با تورم سیستوئید ماکولا از کورتیکواستروئید به شکل خوراکی یا دپو همراه با درمان ضدسل استفاده می شود. واسکولیت شبکیه ناشی از سل با داروهای ضدسل، کورتیکواستروئید خوراکی و لیز فتوکواگولیشن نواحی از شبکیه که خون رسانی ندارند در زمانی که نورگزایی شبکیه وجود دارد، انجام می شود.

دستورالعمل های درمانی در بیمارانی که همزمان مبتلا به

HIV و سل سیستمیک می باشند.

درمان عفونت همزمان سل و HIV مشکل است که به طور



تصویر ۷- گرانولوم سلی اتاق قدامی. (a) گرانولوم وسیع سلی در اتاق قدامی دیده می شود. (b) رنگ آمیزی زیل- نلسون برای مایکوباکتری نشان دهنده باسیل های میله ای اسید- فاست می باشد (پیکان). (c) برشی که از اتاق خلفی زده شد، رنگی شدن (پیگمانته شدن) کورویید را نشان می دهد. (p) گرانولوم های چندکانونی کورویید با سلول های اپی تلیوئید. (G) سلول های غول آسای چندهسته ای لانگهانس (L) و نکروز کازیفیه (C).

تشخیص براساس یافتن DNA مایکوباکتریال از طریق PCR، روش انتخابی است زیرا توانایی مشخص کردن سریع مایکوباکتریوم را دارد و روی نمونه کوچک قابل انجام است. زلالیه، زجاجیه یا مایع زیرشبکیه و حتی نمونه های بافتی استفاده شده اند و نتایج امیدبخش بوده است.

Nested PCR (PCR آشیانه) که پرایمرهای هدف، سکانس های MPB64 یا IS 6110 می باشد، برای مایکوباکتریوم توبرکلوزیس اختصاصی است و نسبت به PCR معمول حساس تر می باشد. نتایج PCR باید با احتیاط و براساس زمینه اطلاعات بالینی تفسیر شود. نتایج مثبت کاذب می تواند ناشی از آلودگی آزمایشگاهی یا DNA از عفونت قبلی باشد. quantitative PCR یا Real-time PCR در زمان واقعی یا PCR کمی (qPCR) نسبت به PCR معمول حساس تر و اختصاصی تر می باشد و شانس کمتری برای منتقل کردن و آلودگی متقابل دارد.

عمده به علت سندرم التهاب ناشی از بازسازی ایمنی (IRIS)، تداخلات دارویی، افزایش بار قرص و سمیت‌هایی که به یکدیگر اضافه می‌گردد، می‌باشد. در بیمارانی که عفونت هم‌زمان دارند، ابتدا درمان ضدسل آغاز می‌گردد و داروهای HAART (درمان ضد رتروویروس‌ها با فعالیت بالا) جهت جلوگیری از IRIS با تاخیر شروع می‌شوند.

IRIS (که در آن، تظاهرات چشمی به علت یووویت ناشی از بهبود ایمنی است)، یک پاسخ ایمنی شدید در بافت می‌باشد (یووه‌آ، پارانیشیم ریه) که نسبت به عامل بیماری‌زا در زمان بهبود سیستم ایمنی و وقتی شمارش CD4 پس از درمان HAART افزایش می‌یابد، در بیماران AIDS رخ می‌دهد. پاسخ ایمنی شدید می‌تواند منجر به تخریب شدید بافتی (تصویر 8b)، افت عملکرد و حتی از دست دادن زندگی، به ویژه در موارد عفونت ریوی گردد. مطالعات بالینی تصادفی نشان داده‌اند که HAART در مواردی که CD4 کم‌تر از ۵۰ در میلی‌متر مکعب باشد، می‌تواند ۲ هفته پس از شروع درمان سل و در صورتی که CD4 بیش‌تر یا مساوی ۲۰۰ در میلی‌متر مکعب باشد، دو ماه پس از شروع داروی ضدسل تجویز گردد. فارماکوکینتیک و تداخلات داروهای ضد سل و HAART وقتی با هم تجویز می‌شوند، نگران‌کننده هستند. درمان هم‌زمان، ممکن است سمیت را افزایش دهد و با کاهش دسترسی به دارو، سطح دارو به زیر حد درمانی برسد. سطح خونی پایین‌تر از حد درمانی HAART و داروهای ضدسل ممکن است منجر به شکست درمان و موارد مقاوم سل گردد. انتخاب مناسب داروها برای تجویز هم‌زمان و کنترل سطح دارویی داروها لازم است.

عوارض جانبی

اتامبوتول می‌تواند به صورت وابسته به دوز باعث نوریت عصب بینایی شود. هم‌چنین اختلال دید رنگ قرمز- سبز، اسکوتوم مرکزی، تورم و یا آتروفی عصب بینایی ایجاد می‌کند. این واکنش‌ها در بیمارانی که کم‌تر از ۱۵ mg/kg دارو دریافت کرده‌اند نادر است. ریفامپین، پیرازینامید و ایزونیاژید می‌توانند باعث سمیت کبدی شوند.

سل مقاوم به دارو

درمان سل به علت پذیرش ضعیف ناشی از حجم بالای قرص‌ها، درمان طولانی‌مدت، عوارض جانبی، تجویز نامعقول،

داروهای پایین‌تر از استاندارد، مقاومت دارویی و عفونت هم‌زمان HIV، هم‌چنان به عنوان یک چالش در نظر گرفته می‌شود. در بیش‌تر مناطق جهان، سل مقاوم به دارو فاجعه‌ای است که به واسطه تجویز نابه‌جا یا مصرف نامناسب دارو ایجاد شده است. به دنبال ایجاد یک گونه مقاوم به دارو، انتقال مستقیم و گسترش آن باعث تهدید سلامت جهانی می‌گردد. نمونه‌هایی از تلاش‌های اجتماعی برای خنثی کردن این تهدید در کشورهای در حال توسعه انجام شده از جمله مشاهده مستقیم درمان براساس توصیه‌های سازمان بهداشت جهانی. در ایالات متحده، هیات‌های سلامتی در ایالات محلی، جهت افرادی که سل آن‌ها تایید شده است، مراقب بهداشتی در نظر می‌گیرند که مصرف داروی سیستمیک ضدسل تجویز شده را در کل دوره درمان نظارت نمایند.

سل مقاوم به چند دارو

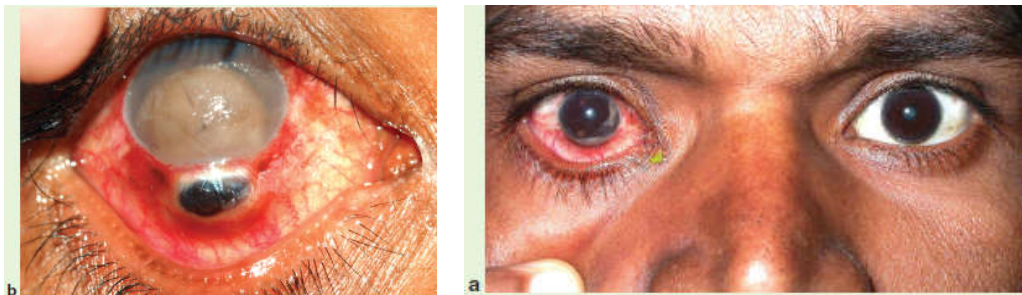
سل مقاوم به چند دارو MDR-TB براساس تعریف با مقاومت نسبت به دو نوع از شایع‌ترین داروهای ضدسل در خط اول درمان چهاردارویی مشخص می‌شود مانند ایزونیاژید و ریفامپین. در حال حاضر، MDR-TB با ترکیبی از ۱۰-۸ دارو و طول مدت درمان ۲۴-۱۸ ماه درمان می‌شود (جدول ۲). Linezolid دارویی است که برای MDR-TB استفاده می‌شود ولی off-table می‌باشد. موارد کمی از نوروپاتی اپتیک با این دارو گزارش شده است. Bedaquiline، داروی جدیدتری است که فعالیت نابودکننده باکتری (باکتریسیدال) قوی دارد و روی آنزیم ادنوزین تری‌فسفات سنتاز مایکوباکتریوم توبرکلوز تاثیر می‌گذارد. این دارو روی هر دو نوع وحشی و MDR مایکوباکتریوم توبرکلوز موثر می‌باشد. سازمان غذا و داروی ایالات متحده، مصرف bedaquiline را در درمان MDR-TB به صورت مشروط تایید کرده است.

سل با مقاومت دارویی بسیار گسترده

XDR-TB براساس تعریف، بیماری سل است که به ایزونیاژید، ریفامپین و هر نوع از فلوروکینولون‌ها و یکی از ۳ داروی تزریقی خط دوم درمان مانند کاپرئوماسین، کانامایسین و آمیکاسین مقاوم باشد. درمان این نوع بیماری بسیار پیچیده است و می‌تواند تا دو سال به طول انجامد. داروها گران‌قیمت و مضر (توکسیک) می‌باشند (جدول ۲). یک‌سوم بیمارانی که سل با مقاومت دارویی بسیار گسترده دارند، در اثر این بیماری فوت می‌کنند.

جدول ۱- خط اول داروهای ضد سل

دارو	عوارض جانبی	اطلاعات بیشتر
ایزونیازید	افزایش گذرای آنزیم‌های کبدی، نوروپاتی محیطی	استفاده در بارداری بی‌خطر می‌باشد. از سد خونی- مغزی عبور می‌کند.
ریفامپین	سمیت کبدی، کاهش پلاکت‌های خون	حین بارداری استفاده می‌شود.
اتامبوتول	نوروپاتی خلف کره چشم به صورت برگشت‌پذیر و وابسته به مقدار	از طریق منژ عبور می‌کند، نفوذ داخل چشمی بهتر است، از طریق جفت عبور می‌کند ولی در بارداری بی‌خطر در نظر گرفته می‌شود.
پیرازینامید	سمیت کبدی، خارش	حین بارداری بی‌خطر می‌باشد و از سد خونی- مغزی عبور می‌کند.



تصویر ۸- بیماری که در آن HIV به همراه سل ریوی و چشمی هم‌زمان تشخیص داده شده است. (a) چشم راست نشان‌دهنده رسوبات قرنیهای شبیه چربی گوسفند همراه با گرانولوم غنیه و هایپوپییون می‌باشد. مایع اتاق قدامی و خلط برای مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مثبت بود. (b) شمارش CD4 ۲۰۰ در میلی‌متر مکعب بود. پس از دریافت هم‌زمان داروی ضد سل و HAART، اسکلروپوییت شدید ناشی از بهبود در وضعیت ایمنی منجر به سوراخ شدن کره چشم شده است. هم‌چنین از نظر رادیولوژی، ارتشاح ریوی به عنوان بخشی از سندرم التهابی ناشی از بازسازی ایمنی است.

جدول ۲- داروهای ضد سل برای سل مقاوم به چند دارو و سل با مقاومت دارویی بسیار گسترده

گروه ۲ فلوروکینولون‌ها••	گروه ۳ داروهای تزریقی *	گروه ۴ **	گروه ۵ ***
اوفلوکساسین	استرپتومایسین	اتیونامید / پروتیونامید	کلوفازمین
لووفلوکساسین	کانامایسین	سیکلوسرین / تریزیدون	آموکسی‌سیلین با کلانولانات، لینزولید
موکسی‌فلوکساسین	آمیکاسین	P- آمینوسالیسیلیک	ایمی‌پنم
	کاپرئومایسین	اسید (نمک اسید)	کلاریترومایسین
			آمیتیزوزون

• پیرازینامید و هر یکی از ۳ داروی دیگر خط اول درمان، از نظر باکتری‌شناسی روی گونه مقاوم به چند دارو، در ترکیب با فلوروکینولون‌ها (ترجیحاً نسل چهارم)، یک داروی تزریقی به ویژه امیکاسین یا کانامایسین و اتیونامید/ پروتیونامید موثر می‌باشد و برای سل مقاوم به چند دارو استفاده می‌شود. بنابراین سل مقاوم به چند دارو و سل با مقاومت دارویی بسیار گسترده، به ۶ آنتی‌بیوتیک یا بیش‌تر نیاز دارد. ۸ ماه درمان شدید و ۱۲ ماه درمان اضافی برای مجموع ۲۰ ماه برای MDR-TB مورد نیاز است و برای XDR-TB درمان طولانی‌تر ضروری است.

•• همیشه در XDR-TB یا MDR استفاده می‌شود.

* همیشه در XDR-TB یا MDR استفاده می‌شود.

** تقریباً همیشه در XDR-TB یا MDR استفاده می‌شود. اتیونامید / پروتیونامید

*** در سل MDR یا XDR استفاده می‌شود ولی داده‌های بالینی کم می‌باشد.

نتیجه‌گیری

توانایی انجام روی نمونه بسیار کوچک بافتی می‌باشد. التهاب چشمی پس از شروع درمان با داروهای ضد سل و کورتیکواستروئید هم‌زمان به سرعت پسرفت می‌کند. داروهای جدیدتر برای موارد MDR-TB و XDR-TB که تهدیدی برای جمعیت جهانی به شمار می‌روند، در حال تولید می‌باشد.

سل چشمی جز علل مهم یووویت‌های عفونی در جهان به شمار می‌رود. با تظاهرات بالینی و بررسی آزمایشگاهی مناسب، تشخیص سل چشمی تایید می‌شود. فن‌آوری پیش‌رفته مانند qPCR، روش تشخیصی انتخابی است که به علت نتایج سریع و