

# Lignöz Konjonktivitte Membran Eksizyonu Sonrası Topikal Siklosporin A Kullanılan İki Olgu

## The Use of Topical Cyclosporine in Ligneous Conjunctivitis After Membrane Excision: A Report of Two Cases

Dr. Mesut COŞKUN,<sup>a</sup>  
Dr. Emre AYINTAP,<sup>a</sup>  
Dr. Uğurcan KESKİN,<sup>a</sup>  
Dr. Özgür İLHAN,<sup>a</sup>  
Dr. Esra TUZCU,<sup>a</sup>  
Dr. Hilal SEMİZ,<sup>a</sup>  
Dr. Hüseyin ÖKSÜZ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Göz Hastalıkları AD,  
Mustafa Kemal Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Hatay

Geliş Tarihi/Received: 25.01.2011  
Kabul Tarihi/Accepted: 08.04.2011

Bu makale, 43. Ulusal Oftalmoloji Kongresi (11-15 Kasım 2009, Antalya)'nde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Mesut COŞKUN  
Mustafa Kemal Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Göz Hastalıkları AD, Hatay,  
TÜRKİYE/TURKEY  
drmesutcoskun@hotmail.com

**ÖZET** Farklı zamanlarda membranöz konjonktivit şikâyetleri ile kliniğimize başvuran iki çocuk olguya öykü ve klinik bulguları ışığında lignöz konjonktivit tanısı konularak membran eksizyonu yapıldı. Membranın histopatolojik incelemesi ile klinik tanı doğrulandı. İlk olguya membran eksizyonu sonrası bir ay süreyle günde dört kez topikal florometolon ve tobramisin uygulandı. Takiplerde membran iki ay sonra nüks etti, tekrar membran eksizyonu yapılarak önceki tedaviye ek olarak %0.05'lik topikal siklosporin A günde dört kez altı ay süreyle uygulandı, bir yıllık takip sonunda nüks gözlenmedi. İkinci olguya eksizyon sonrası topikal steroid ve tobramisin tedavisinin yanı sıra günde dört damla altı ay topikal %0.05'lik siklosporin A uygulandı, bir yıllık takip sonunda nüks gözlenmedi. Lignöz konjonktivit tedavisinde eksizyon sonrası nüksü önlemek amacıyla topikal siklosporin A uygulanması etkili bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Siklosporin; nüks; konjonktivit, allerjik

**ABSTRACT** Two children, admitted to our clinic at different times with symptoms of membranous conjunctivitis, were diagnosed as ligneous conjunctivitis according to the history and clinical findings, and the membrane was excised. Clinical diagnosis was confirmed by histopathological examination of the membrane. Topical fluorometholone and tobramycin were used 1 drop 4 times daily through one month after the membrane excision in first case. The recurrence of the membrane was observed after two months and re-excision was performed. Cyclosporine 0.05% ophthalmic emulsion was added to the previous treatment due to the recurrence of the membrane. The cyclosporine was applied 1 drop 4 times daily for six months. no recurrence was observed at the end of a one-year follow-up. However, In second case we started a treatment including cyclosporine, fluorometholone and tobramycin. Immediately after membrane excision, all of them were applied together. The cyclosporine treatment was continued for six months. There was no recurrence at the end of a one-year follow up. Cyclosporine 0.05% ophthalmic emulsion is effective to prevent recurrence of the membrane after excision in ligneous conjunctivitis.

**Key Words:** Cyclosporine; recurrence; conjunctivitis, allergic

**Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2011;20(3):162-5**

Lignöz konjonktivit (LK), temel olarak üst tarsal konjonktivada, daha seyrek alt kapak ve bulber konjonktivada sert, fibrinden zengin, odunsu psödomebranöz lezyon oluşumu ile karakterize kronik, bilateral bir konjonktivit formudur.<sup>1</sup> LK çocukluk döneminde başlar ve genellikle bilateraldir, çeşitli tıbbi ve cerrahi tedaviye rağmen nüks etme eğilimindedir.<sup>2</sup>

Topikal hyaluronidaz, kimotripsin, gümüş nitrat, fibrinolizin, mukolitik ajanlar, heparin, sodyum kromoglikat, antibiyotikler, antiviraller, kortikosteroidler ve siklosporin, oral azotioprin, cerrahi eksizyon, konjonktival greftleme ve kriyocerrahi LK için uygulanan tedavilerden bazılarıdır.<sup>2,3</sup> Son

çalışmalarda LK tedavisinde topikal siklosporinin etkili olduğu belirtilmiştir.<sup>4,5</sup>

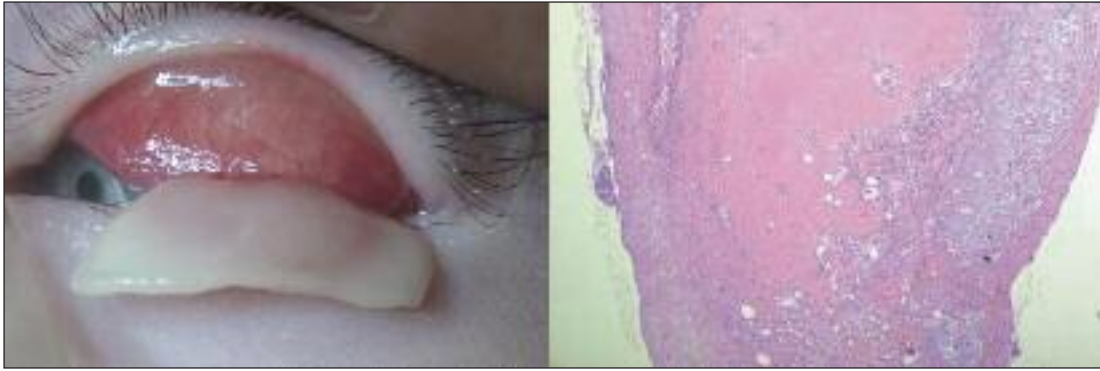
Siklosporin A (CsA), mantarlardan (*Tolypocladium infl autm*) izole edilen makrolid grubu bir antibiyotiktir. Başlıca klinik etkisini T hücrelerinin çoğalmasını önleyerek ve yardımcı T hücrelerinden interlökin-2 (IL-2) üretimini engelleyerek gösterir.<sup>6</sup> Biz bu çalışmada, topikal CsA tedavisine iyi yanıt veren iki LK'li olguyu sunmaya çalıştık.

## OLGU SUNUMLARI

### OLGU 1

Bir yaşında kız olgu, 3 aydır sol gözünde sulanma, kızarıklık, hassasiyet ve blefarospazm şikâyetleri ile kliniğimize getirildi. Muayenesinde sol gözde peripalpebral bölgede ödem ve üst tarsal konjonktivada, kapak kenarı ile uyum gösteren, gri-beyaz,

sert, fibrinöz, 15 × 12 mm boyutlarında, konjonktivadan kolayca soyulabilen psödomembran mevcuttu (Resim 1). Fizik muayenede muhtemelen membrana bağlı olduğunu düşündüğümüz mekanik pitoz vardı. Hastanın öyküsünden üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği ve mevcut göz şikâyetlerinin ondan kısa süre sonra başladığı öğrenildi. Hastanın öyküsü, göz muayene bulguları ve eksize edilen membranın histopatolojik incelenmesi ışığında LK tanısı konuldu. Membranın histopatolojik incelemesinde; yüzeysel ve/veya subepitelyal eozinofilik amorf hyalin madde depolanması, granülasyon dokusunun çeşitli oranları ile birlikte amiloid benzeri madde ve başlıcalarını plazma hücreleri ile lenfositlerin oluşturduğu infiltratuar hücreler izlendi (Resim 1). Membran eksizyonu sonrası hastaya topikal fluorometalon ve antibiyotik günde dört damla bir ay süreyle uygulandı. Ta-



**RESİM 1:** Birinci olgunun üst kapak konjonktivasında psödomembran ve membranın histopatolojik kesitinde, subepitelyal amiloid benzeri yoğun eozinofilik hyalin madde birikimi ile birlikte yaygın inflamatuvar hücre karışımı görülüyor (Hematoksilin&Eozin boyası, büyütme x 40).



**RESİM 2:** İkinci olgunun üst kapak konjonktivasında psödomembran ve membranın histopatolojik kesitinde, subepitelyal amiloid benzeri yoğun eozinofilik hyalin madde birikimi ile birlikte yaygın inflamatuvar hücre karışımı görülüyor (Hematoksilin&Eozin boyası, büyütme x 40).

kiplerde membran 2 ay sonra nüks etti. Membran tekrar eksize edilerek ameliyat sonrası 6 ay süreyle topikal günde dört kez %0.05'lik CsA uygulandı. İki yıllık takip sonunda nüks gözlenmedi.

## OLGU 2

Birbuçuk yaşında kız olgu, gözünde sulanma, kızarıklık ve sol gözünü iyi açamama şikayetleri ile kliniğimize getirildi. Hastanın muayenesinde sol göz üst tarsal konjonktivayı kaplayan kirli beyaz görünümde ve düzgün sınırlı, üst kapak kenarı ile uyumlu, konjonktival zeminden kolayca ayrılabilen, 16 × 12 mm boyutlarında membran mevcuttu (Resim 2). Hastada membranın neden olduğu rahatsızlık ve mekanik etkiye bağlı pitoz vardı. Hastanın hikâyesinde birkaç hafta önce burun akıntısıyla başlayan gribal bir enfeksiyon öyküsü vardı. Olguya hikâyesi, sistemik sorgusu ve klinik görünümüne dayanarak LK tanısı konuldu. Membran eksize edildi ve histopatolojik incelenmesiyle tanı teyit edildi. Hastaya 6 ay süreyle günde dört kez topikal %0.05'lik CsA ve bir ay süreyle topikal fluorometalon ve antibiyotik uygulandı. Bir yıllık takibinde nüks gözlenmedi.

## TARTIŞMA

LK, otozomal resesif kalıtım nedeniyle nadir görülen bir hastalıktır, Avrupa da milyonda 1.6 sıklıkta görülmektedir, bununla birlikte akraba evliliklerinin yaygın olduğu ülkelerde daha sık görülebilir.<sup>7</sup> Sıklıkla rastlantısal olgular bildirilmekle birlikte, otozomal resesif kalıtsal geçiş de tanımlanmıştır. Etkilenen hastalarını çoğu infantlar ve çocuklardır, fakat geç başlangıçlı olgularda olabilir. Olguların %51'den fazlasında her iki göz etkilenir, korneal tutulum ve komplikasyon gelişimi olguların %20-30'unda olur ve körlüğe yol açabilir.<sup>1</sup> Tanı klinik görünüm (psödomembranöz lezyon), tipik histopatolojik bulgular ve pozitif aile hikâyesine dayanır.<sup>1,7</sup>

Yapılan son çalışmalara göre lignöz konjonktivitin nedeni plazminojen genindeki homozigot bir mutasyondur.<sup>8</sup> Fakat etiyojijiyi açıklamak için ortaya atılan farklı teoriler de vardır. Hipersensitivite reaksiyonu, glukozaminoglikan metabolizmasında değişiklik, abartılmış inflamatuvar yanıt, mikrobiyal enfeksiyon, travma, araya giren kimyasal değişik-

likler ve damarsal problemler bu teoriler arasında sayılabilir.<sup>9</sup>

LK'de görülen değişikliklerin kesin nedeni halen tam olarak açıklanamamıştır. Bununla birlikte azalmış plazminojen seviyesinin yara iyileşmesini granülasyon aşamasında durdurduğu, bunun bir sonucu olarak da iyileşme sürecinin fibrinden zengin psödomembranöz doku oluşumuyla sonuçlandığı ileri sürülmüştür.<sup>1,2</sup>

Serum plazminojen seviyesi LK tanısı için bir kriter değildir, fakat hazırlayıcı bir etkidir. Bunun yanı sıra kimyasal irritasyon ve konjonktival cerrahi de LK gelişimi için diğer önemli tetikleyici faktörlerdir. Solunum sistemi hastalıkları, vulvovajinit, periodontit, otitis media, sinüzit, böbrek taşı, dermatolojik lezyonlar ve hidrosefali gibi çok çeşitli sistemik tutulumlar da LK ile ilişkilidir.<sup>1</sup>

Konjonktival değişikliklerin ani başlaması, sıklıkla sistemik değişikliklerle ilişkisi, ağırlıklı olarak üst kapak konjonktivasını tutması, cerrahi eksizyondan sonra membranın hızlı nüksü ve bazı hastalarda konjonktival cerrahiden sonra başlaması, LK'nin kliniğinde öne çıkan özelliklerdir.<sup>3</sup> Hastalıkta iki klinik evre tanımlanmıştır. İlk ortaya çıkan akut fazda sistemik belirti önceden veya göz tutulumu ile eş zamanlı olur.<sup>2</sup> Bu aşamada sıklıkla eşlik ettiği üst solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili olarak orta kulak, yanak mukozası, nazofarinks, larinks, vokal kort, trakea, vajina ve serviksi içeren diğer müköz membranların tutulumu görülür.<sup>10</sup> Bunu cerrahiden sonra konjonktival membranın erken nüksüyle karakterize kronik faz takip eder.

Nüks uzun bir klinik remisyon döneminden sonra, sıklıkla bir üst solunum yolu enfeksiyonu takiben olur.<sup>2</sup> Akut fazda membran ilk oluştuğunda, genellikle gözler klinik olarak inflame değildir. Tipik olarak ileri aktivite membranın cerrahi eksizyonuna teşebbüs sonucu oluşur. Bu durum muhtemelen patolojik konjonktivalı bu gözlerde, abartılmış yara iyileşme sürecinin bir sonucu olabilir.<sup>3</sup>

Çocuk yaş grubunda olan bizim her iki olgumuzda tanımlanan klinik süreci yansıtmaktaydı. LK, bir üst solunum yolu enfeksiyonu takiben başlamıştı, kalın psödomembrana rağmen göz nispeten sakindi ve ilk membran eksizyonundan sonra

baskılayıcı tedaviye rağmen kısa sürede nüks gelişmişti (olgu 1). Tipik olarak her iki olgumuzda membran üst kapakları tutmaktaydı, kapak serbest kenarları ile sınırlanmış, nispeten sesil, kornea ile ilişki halindeki yüzeyi oldukça düzgündü. Üst kapaktaki bu kalın membran iki olgumuzda da mekanik pitoza neden olmuştu. Konjonktivadan kolayca soyabildiğimiz her iki membranın histopatolojik görünümü de LK ile örtüşmekteydi.

Az sayıda olgu içeren bazı çalışmalarda diğer tedavi yöntemlerine yanıt vermeyen LK'li hastaların CsA tedavisine yanıt verdiği bildirilmiştir.<sup>11</sup> CsA antijen bağımlı T-hücre aktivasyonunu baskılayan bir immünomodülatördür. CsA'nın, eozinofil, mast hücre aktivasyonu ve immün mediyatörlerin salınımı üzerine baskılayıcı etkisi de vardır.<sup>12</sup> CsA Th2 lenfosit proliferasyonu ve IL-2 üretiminin bloke edilmesi ve oküler inflamasyonun baskılanmasında oldukça etkilidir. Ayrıca mast hücresi ve bazofillerden histamin salınımını inhibe eder, IL-5'in üretimini düşürerek konjonktivadaki eozinofillerin aktivitesini de azaltır.<sup>13</sup>

CsA'nın göze topikal uygulanmasının sistemik immün yanıtı etkilemeksizin konjonktiva içine eozinofilik infiltrasyonu baskıladığı bildirilmiştir.<sup>14</sup>

Dahası hiperproliferatif konjonktival hastalıklarda, IL-1b üretimi ve konjonktival fibroblastların proliferasyon oranının azaltılmasının CsA'nın terapötik etkisi ile bağlantılı olduğu ileri sürülmüştür.<sup>13</sup>

Bizim topikal CsA ile tedavi ettiğimiz olgularımızdan ilkinde membran eksizyonundan sonra topikal steroid başlamamıza rağmen kısa sürede nüks gelişti, membran ikinci kez eksize edilerek bu kez topikal CsA başlandı. İkinci olgumuzda membranın ilk eksizyonundan sonra topikal CsA uygulandı ve her iki olgunun da takiplerinde nüks gözlenmedi. Literatürde CsA tedavisinde dâhil uygulanan birçok tedaviye dirençli LK vakaları bildirilmiştir.<sup>3,15</sup> Fakat onlarınkinden farklı olarak bizim hastalarımız CsA tedavisine iyi yanıt verdi, biz bu durumu; olgularımızın nispeten immünitenin tam olgunlaşmadığı çocuk yaş grubunda olması, öncesinde abartılı iyileşmeyi tetikleyecek kimyasal, mekanik veya cerrahi herhangi bir travmaya maruz kalmaması ve müköz membranları etkileyen başka bir inflamatuvar hastalıklarının olmaması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, LK tedavisinde membranın cerrahi eksizyonuna ek olarak uygulanan topikal CsA tedavisi nükslerin önlenmesinde etkili bulunmuştur.

## KAYNAKLAR

- Schuster V, Seregard S. Ligneous conjunctivitis. *Surv Ophthalmol* 2003;48(4):369-88.
- Hidayat AA, Riddle PJ. Ligneous conjunctivitis: a clinicopathologic study of 17 cases. *Ophthalmology* 1987;94(8):949-59.
- Rubin BI, Holland EJ, De Smet MD, Belfort Jr R, Nussenblatt RB. Response of reactivated ligneous conjunctivitis to topical cyclosporine. *Am J Ophthalmol* 1991;112(1):95-6.
- Azad N, Zafar S, Khan A. Successful treatment of ligneous conjunctivitis with topical cyclosporine and heparin. *J AAPOS* 2009;13(5):519-20.
- Kashani S, Mearza AA. Uses and safety profile of cyclosporin in ophthalmology. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7(1):79-89.
- Donnenfeld E, Pflugfelder SC. Topical ophthalmic cyclosporine: pharmacology and clinical uses. *Surv Ophthalmol* 2009;54(3):321-38.
- Rodríguez-Ares MT, Abdulkader I, Blanco A, Touriño-Peralba R, Ruiz-Ponte C, Vega A, et al. Ligneous conjunctivitis: a clinicopathological, immunohistochemical, and genetic study including the treatment of two sisters with multiorgan involvement. *Virchows Arch* 2007;451(4):815-21.
- Shuster V, Mingers AM, Seidenspinner S, Nussgens Z, Pukrop T, Kreth HW. Homozygous mutations in the plasminogen gene of two unrelated girls with ligneous conjunctivitis. *Blood* 1997;90(3):958-66.
- Holland EJ, Chan CC, Kuwabara T, Palestine AG, Rowsey JJ, Nussenblatt RB. Immunohistologic findings and results of treatment with cyclosporine in ligneous conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1989; 107(2):160-6.
- Marcus DM, Walton D, Donshik P, Choo L, Newman RA, Albert DM. Ligneous conjunctivitis with ear involvement. *Arch Ophthalmol* 1990;108(4): 514-9.
- Tatlipinar S, Akpek EK. Topical ciclosporin in the treatment of ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2005;89(10):1363-7.
- Daniell M, Constantinou M, Vu HT, Taylor HR. Randomised controlled trial of topical ciclosporin A in steroid dependent allergic conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2006;90(4):461-4.
- Bonini S, Coassin M, Aronni S, Lambiase A. Vernal keratoconjunctivitis. *Eye* 2004;18(4):345-51.
- Fukushima A, Yamaguchi T, Ishida W, Fukata K, Liu FT, Ueno H. Cyclosporin A inhibits eosinophilic infiltration into the conjunctiva mediated by type IV allergic reactions. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34(4):347-53.
- Fuentes-Páez G, Herreras JM, Del C Méndez M, Saorni M. Ligneous conjunctivitis in a patient with Crohn's disease. *Clin Ophthalmol* 2008;2(1):203-6.