



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Η ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ
ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΩΝ,
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΡΑΓΟΕΙΔΙΤΙΔΑ
ΣΕ ΕΝΑ ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΟ ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΑΝΑΦΟΡΑΣ,
ΣΤΗΝ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΩΝ ΡΑΓΟΕΙΔΙΤΙΔΩΝ**

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΣ

Ειδικευόμενος Οφθαλμολογίας
Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική ΠΓΝΙ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2021



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Η ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ
ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΩΝ,
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΡΑΓΟΕΙΔΙΤΙΔΑ
ΣΕ ΕΝΑ ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΟ ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΑΝΑΦΟΡΑΣ,
ΣΤΗΝ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΩΝ ΡΑΓΟΕΙΔΙΤΙΔΩΝ**

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΣ

Ειδικευόμενος Οφθαλμολογίας
Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική ΠΓΝΙ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2021

« Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου
Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα»

N.5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2

Ημερομηνία αίτησης του κ. Καλογερόπουλου Δημήτριου: 6-12-2017

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 846α/27-3-2018

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Ασπρούδης Ιωάννης, Καθηγητής Οφθαλμολογίας, επιβλέπων

Μέλη:

Στεφανιώτου Μαρία, Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας Πανεπιστημίου Ιατρικής

Μόσχου Μαρία-Ευαγγελία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας ΕΚΠΑ

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 23-4-2018

«Η εφαρμογή των αποτελεσμάτων της ανάλυσης δεδομένων διαγνωστικών και θεραπευτικών προσεγγίσεων, σε ασθενείς με ραγοειδίτιδα σε ένα τριτοβάθμιο ακαδημαϊκό κέντρο αναφοράς, στην βελτίωση της αντιμετώπισης των ραγοειδιδίδων»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 975^α/27-7-2021

1. Ασπρούδης Ιωάννης, Καθηγητής Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Στεφανιώτου Μαρία, Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Μόσχου Ευαγγελία-Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του ΕΚΠΑ
4. Κοζομπόλης Βασίλειος, Καθηγητής Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του ΔΠΘ
5. Βούλγαρη Παρασκευή, Καθηγήτρια Ρευματολογίας με έμφαση στην Ανοσολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Κατσάνος Ανδρέας, Αναπληρωτής Καθηγητής Οφθαλμολογίας-Γλαυκώματος του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Γκαρτζονίκα Κωνσταντίνα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μικροβιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 26-08-2021

Ιωάννινα 22-10-2021

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Άννα Μπατιστάτου

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας



ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εκπόνηση μίας διδακτορικής διατριβής αποτελεί μία απαιτητική και δύσκολη διαδικασία, για την ολοκλήρωση της οποίας χρειάζεται αφοσίωση, συνεχής προσπάθεια και αρκετές θυσίες. Κατά την διάρκεια αυτής της διαδικασίας υπάρχουν στιγμές που ο τελικός στόχος φαίνεται μακρινός και απλησίαστος, ενώ προκύπτουν δυσκολίες και εμπόδια που πρέπει να ξεπεραστούν. Ωστόσο, η ενασχόληση με την έρευνα δίνει πάντα πολλαπλά ερεθίσματα και κίνητρα ενισχύοντας το ενδιαφέρον και τη δύναμη για την επίτευξη των στόχων που έχουν τεθεί.

Με την ολοκλήρωση της συγγραφής της διδακτορικής μου διατριβής οφείλω να ευχαριστήσω όλους εκείνους που με στήριξαν και συνέβαλαν μέσω αυτής στην επιστημονική και επαγγελματική μου εξέλιξη.

Πρώτα απ' όλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή *Ιωάννη Ασπρούδη* ως επιβλέποντα της διδακτορικής διατριβής, ο οποίος με τις γνώσεις, την εμπειρία, την σοφία και το ήθος του με καθοδήγησε προσφέροντάς μου αρχές που θα με συνοδεύουν σε όλη την καριέρα μου. Η συμβολή του κ. Ασπρούδη ήταν σημαντική, καθώς πέρα από την ολιστική αντίληψη της Οφθαλμολογίας έχει μία πολυετή εμπειρία στην αντιμετώπιση των παιδικών ραγοειδιτίδων. Εξίσου, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα άλλα δύο μέλη της τριμελούς επιτροπής και συγκεκριμένα την Καθηγήτρια *Μαρία Στεφανιώτου* και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια *Ευαγγελία-Μαρία Μόσχου* για την αμέριστη συμπαράστασή τους, το αστείρευτο ενδιαφέρον τους και την καθοριστική βοήθεια που μου προσέφεραν σε επιστημονικό επίπεδο. Είμαι ευγνώμων όχι μόνο για τις γνώσεις που μου προσέφεραν απλόχερα, αλλά και για την πίστη που έχουν δείξει έως σήμερα στις δυνατότητές μου.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ προς τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς επιτροπής, κ. *Κοζομπόλη Βασίλειο*, Καθηγητή Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του ΔΠΘ, κ. *Βούλγαρη Παρασκευή*, Καθηγήτρια Ρευματολογίας με έμφαση στην Ανοσολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κ. *Κατσάνο Ανδρέα*, Αναπληρωτή Καθηγητή Οφθαλμολογίας-Γλαυκώματος του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και την κ. *Γκαρτζονίκα Κωνσταντίνα*, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μικροβιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Δεδομένου του ιδιαίτερου γνωστικού αντικείμενου της διδακτορικής διατριβής που αφορά στις Ραγοειδίτιδες δεν θα μπορούσα να παραλείψω τον πατέρα μου *Χρήστο Καλογερόπουλο*, Καθηγητή Οφθαλμολογίας και Διευθυντή της Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής του ΠΝΓΙ, ο οποίος πέρα από το έναυσμα, την ώθηση και την υποστήριξή του, μου προσέφερε ένα ιδιαίτερα «εύφορο» επιστημονικά έδαφος για να

υλοποιήσω του στόχους και τις φιλοδοξίες μου. Η εν λόγω διδακτορική διατριβή αντανακλά την αφοσίωση του στην Οφθαλμολογία και το τεράστιο έργο του στις Οφθαλμικές Φλεγμονές και Λοιμώξεις.

Πέρα από τον πατέρα μου, θα ήθελα να αφιερώσω την προσπάθεια μου στην μητέρα μου, *Μαρίνα*, και την αδερφή μου, *Σοφία*, που με την αγάπη τους και το χαμόγελό τους συνοδεύουν όλη την πορεία της εξέλιξής μου και ξέρω ότι είναι πάντα δίπλα μου ακόμα και όταν βρισκόμαστε μακριά.

Η φιλολογική επιμέλεια έγινε από την Σοφία Καλογεροπούλου, υποψήφια διδάκτορα Γαλλικής και Συγκριτικής Λογοτεχνίας (Université de Rouen, France).

Ευχαριστώ για όλα

Δημήτριος Καλογερόπουλος

Ιωάννινα, Αύγουστος 2021

Πρόλογος

Η ραγοειδίτιδα (φλεγμονή του ραγοειδούς χιτώνα) είναι μια από τις συχνές αιτίες νομικής τύφλωσης (έως και 10% σύμφωνα με διάφορες στατιστικές μελέτες). Τα αίτια των ραγοειδίτιδων μπορεί να είναι λοιμώδη και αφορούν τοπικές ή συστηματικές λοιμώξεις καθώς και μη λοιμώδη σχετιζόμενα ή όχι με συστηματικά νοσήματα (συνήθως αυτοάνοσα). Επίσης ορισμένα νοσήματα (περιλαμβανομένων και νεοπλασιών) μπορεί να υποδύονται ραγοειδίτιδα (σύνδρομα μεταμφέισης) και να δημιουργούν διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα.

Η διάγνωση, η εκτίμηση της βαρύτητας και η θεραπευτική καθώς και η χειρουργική των επιπλοκών των ραγοειδίτιδων παρουσιάζουν μια αυξανόμενη εξέλιξη τις τελευταίες δεκαετίες, αλλά η αντιμετώπισή τους χρειάζεται περαιτέρω βελτίωση για να αποφευχθούν οι αθροιστικές καταστροφές των ιστών του οφθαλμού και η έκπτωση της λειτουργικότητάς του, που μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αναπηρία ακόμη και σε τύφλωση.

Η οφθαλμική ανοσολογία και οι ραγοειδίτιδες αποτελούν μία από τις πιο καινοτόμες και συνεχώς εξελισσόμενες εξειδικεύσεις στην οφθαλμολογία. Η καλύτερη κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών, η ανάπτυξη ακριβέστερων διαγνωστικών εργαλείων και οι πιο αποτελεσματικές θεραπείες για ασθενείς με ραγοειδίτιδα προέρχονται από τις συνεχείς προσπάθειες ερευνητών από όλο τον κόσμο που έχουν αφοσιωθεί στο να βελτιώσουν το επίπεδο φροντίδας των ασθενών, προσπαθώντας να διαφυλάξουν την όρασή τους και κατά συνέπεια την ποιότητα ζωής τους.

Η διδακτορική διατριβή έχει ως σκοπό τη μελέτη των περιπτώσεων ασθενών με ραγοειδίτιδα στο Τμήμα Οφθαλμικών Φλεγμονών της Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (ΠΓΝΙ), για το χρονικό διάστημα 1991 - 2020 (30 έτη) και αποτελεί μελέτη παρατήρησης. Το τμήμα αυτό της κλινικής είναι κέντρο αναφοράς για τις ραγοειδίτιδες στη βορειοδυτική Ελλάδα, καθώς και για περιοχές πέραν των γεωγραφικών αυτών ορίων. Είναι η πρώτη μελέτη τέτοιου τύπου που γίνεται για τις ραγοειδίτιδες στην Ελλάδα και τα αποτελέσματά της θα είναι σημαντικά για τη μελέτη και την κατανόηση των ενδοφθάλμιων φλεγμονών στον Ελλαδικό χώρο.

Ως εκ τούτου, στην διατριβή αυτή αναλύονται και παρουσιάζονται:

- 1) Η βελτιστοποίηση της αντιμετώπισης των ραγοειδίτιδων ώστε να περιορισθεί η νοσηρότητα του οφθαλμού που οφείλεται σε αυτές, με την εφαρμογή αποτελεσμάτων ανάλυσης στοιχείων ασθενών με ραγοειδίτιδα (πρωτεύον καταληκτικό σημείο).

- 2) Η συμβολή στην διαφοροδιαγνωστική των αιτίων που μπορεί να προκαλέσουν μια ραγοειδίτιδα, καθόσον ο οφθαλμός μπορεί να είναι το πρώτο όργανο-στόχος μιας μη εκδηλωθείσας ή μη διαγνωσθείσας συστηματικής νόσου ακόμη και έτη προ της εμφάνισης συστηματικών εκδηλώσεων.
- 3) Η καταγραφή και η συχνότητα των αιτίων (και οι διαχρονικές μεταβολές της συχνότητας) που προκαλούν ραγοειδίτιδες και η κατάδειξη της χρησιμότητας των διαφόρων εργαστηριακών και απεικονιστικών (ιδίως των οφθαλμολογικών) εξετάσεων στη διαφοροδιάγνωση και εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου σύμφωνα με τα δεδομένα που προκύπτουν από τα στοιχεία ασθενών με ραγοειδίτιδα σε ένα τριτοβάθμιο ακαδημαϊκό κέντρο αναφοράς για τις παθήσεις αυτές.
- 4) Η κατάδειξη της συμβολής των νέων θεραπειών αλλά και η διερεύνηση και άλλων παραμέτρων που οδηγούν σε μια συνεχώς βελτιούμενη αντιμετώπιση των ραγοειδίτιδων.

Πίνακας περιεχομένων

Πρόλογος.....	1
Πίνακας περιεχομένων	3
Γενικό μέρος	
Εισαγωγή.....	7
Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά.....	7
Ταξινόμηση των ραγοειδιτίδων	8
Παθογένεση	13
Κλινική προσέγγιση του ραγοειδικού ασθενούς.....	14
Κλινική εξέταση	16
Διαγνωστική προσέγγιση	23
Θεραπευτική αντιμετώπιση.....	24
Παρακολούθηση (follow-up) του ασθενούς.....	26
Σκοπός	27
Ειδικό μέρος	
Υλικό και μέθοδοι.....	31
Καταγραφή περιστατικών	32
Προστασία των ασθενών και του ιατρικού απορρήτου	35
Αποτελέσματα	37
Συζήτηση	107
Συμπεράσματα	129
Περίληψη	133
Abstract	135
Βιβλιογραφικές αναφορές.....	137

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Ο όρος ραγοειδίτιδα χρησιμοποιείται για να περιγράψει ένα σύνολο οφθαλμικών παθολογιών με βασικό χαρακτηριστικό την ενδοφθάλμια φλεγμονή. Αν και η ραγοειδίτιδα αναφέρεται πρωτίστως σε φλεγμονή του ραγοειδούς χιτώνα, μπορεί να επηρεάσει και γειτονικούς ιστούς όπως ο αμφιβληστροειδής (αμφιβληστροειδίτιδα), ο οπτικός δίσκος (θηλίτιδα) και το υαλοειδές (υαλίτιδα), ή ακόμα μπορεί να συνυπάρχει με πρόσθια νεκρωτική σκληρίτιδα. Πρόκειται για μια κλινική οντότητα η οποία δεν είναι γνωστή στον ευρύτερο πληθυσμό, παραμένει αινιγματική για τους μη ειδικούς, και συγχρόνως εξακολουθεί να είναι υποτιμημένη σε επίπεδο υγειονομικού σχεδιασμού και πρόληψης. Η ραγοειδίτιδα είναι μια κατάσταση με αντίκτυπο σε παγκόσμιο επίπεδο και άμεση σχέση με τους επαγγελματίες υγείας διάφορων ειδικοτήτων. Εκτός του ότι θεωρείται ως μία σημαντική αιτία απώλειας της όρασης, μπορεί να αποτελέσει και την πρώτη εκδήλωση μιας σοβαρής συστηματικής νόσου, αναδεικνύοντας την κρισιμότητα της έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας. Επιπλέον, είναι προφανές ότι οι επιπτώσεις στην όραση, η γενικότερη δυσφορία του ασθενούς, η ενδεχόμενη συστηματική νόσος, καθώς και οι ανεπιθύμητες ενέργειες της εκάστοτε θεραπείας έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής του ασθενούς [1].

Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά

Εκτιμάται, βάσει δεδομένων από την Ευρώπη και τις Η.Π.Α., ότι η επίπτωση της ραγοειδίτιδας είναι περίπου 20-50 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού κάθε χρόνο και ο επιπολασμός 100-150 ανά 100.000 πληθυσμού [2, 3]. Υπάρχουν, ωστόσο, σημαντικές διακυμάνσεις ανά γεωγραφική περιοχή, με τις τροπικές και λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες να παρουσιάζουν μεγαλύτερη επίπτωση και επιπολασμό, γεγονός που αποδίδεται σε μεγάλο βαθμό σε λοιμώδη αίτια [4]. Υπολογίζεται ότι πάνω από δύο εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από ραγοειδίτιδα παγκοσμίως [5], ενώ αποτελεί το αίτιο τύφλωσης στο 10% των περιπτώσεων των «νομικά τυφλών». Παράλληλα, κάποιες μελέτες υποστηρίζουν ότι η επίπτωσή της αυξάνεται συνεχώς [3]. Η ραγοειδίτιδα μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά η μέγιστη επίπτωση είναι μεταξύ 20 και 59 ετών (working age population) [6, 7]. Μία μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο, που συμπεριέλαβε 3000 ασθενείς με ραγοειδίτιδα, βρήκε ότι το 78% ήταν μεταξύ 16-65 ετών, 13% κάτω των 16 ετών και μόλις 9% πάνω από 65 ετών [6]. Παρομοίως, η Çakar Özdal και συνεργάτες αναφέρουν ότι η μέση ηλικία εμφάνισης της ραγοειδίτιδας είναι τα 37 έτη [7]. Όσον αφορά το φύλο, οι περισσότερες μελέτες δείχνουν μία μικρή υπεροχή στις γυναίκες [4, 6-11]. Η συσχέτιση ως προς την

φυλή/εθνικότητα έχει να κάνει σε μεγάλο βαθμό με τον τύπο της φλεγμονής. Για παράδειγμα, η οφθαλμική σαρκοείδωση είναι πιο συχνή σε ασθενείς από την Αφρική και την Καραϊβική, η ερπητική ραγοειδίτιδα πιο συχνή στους Καυκάσιους, και η φυματιώδης ραγοειδίτιδα στους Ασιάτες [6, 8].

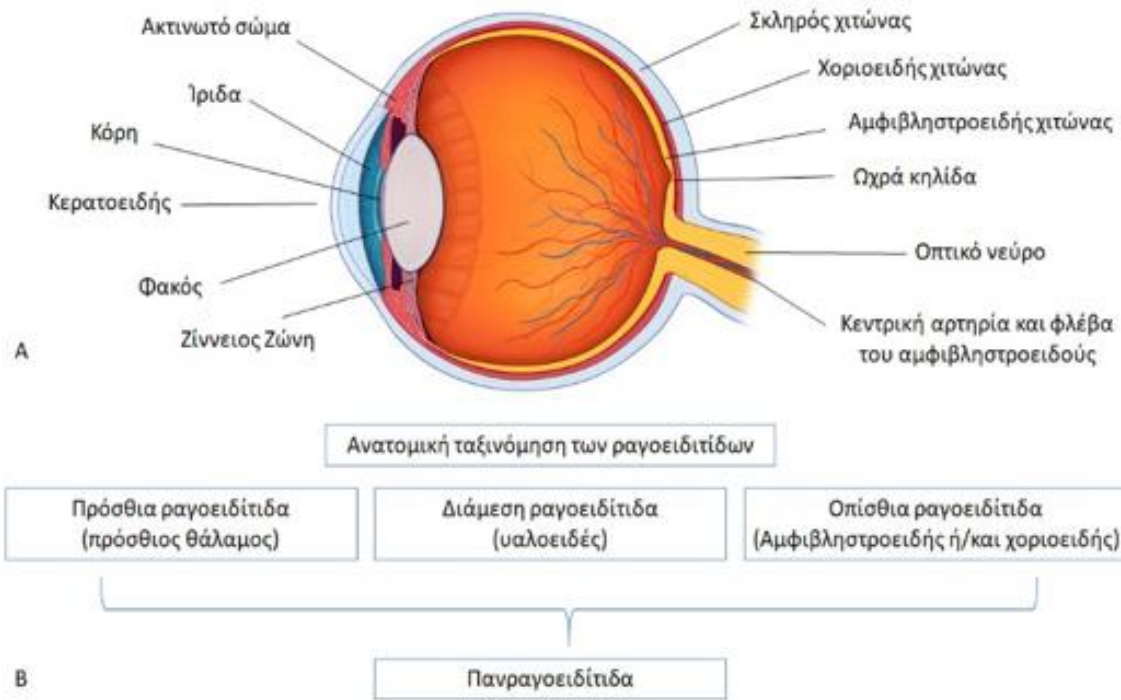
Ταξινόμηση των ραγοειδιτίδων

Η ταξινόμηση μπορεί να γίνει ανάλογα με [12, 13]:

1. Την ανατομική περιοχή του οφθαλμού που πάσχει (**Πίνακας 1**)
2. Την υποκείμενη αιτία (**Πίνακας 2**)

Η ανατομική ταξινόμηση καθορίζεται σύμφωνα με την κυρίαρχη θέση της φλεγμονής του ραγοειδούς (**Σχήμα 1**). Αυτό το σύστημα ταξινόμησης προτάθηκε από το Standardization of Uveitis Nomenclature working group [14] και εγκρίθηκε από τη διεθνή ομάδα μελέτης των ραγοειδιτίδων (International Uveitis Study Group, IUSG). Σε αυτό το σημείο, υπενθυμίζεται ότι ο ραγοειδής χιτώνας αποτελεί έναν χαλαρό ινώδη ιστό με αυξημένη χρωστική και ιδιαίτερα πλούσια αιμάτωση, ο οποίος μπορεί να χωριστεί σε τρεις διακριτές ανατομικές περιοχές: την ίριδα (πρόσθια), το ακτινωτό ή κυκλικό σώμα (στη μέση), που υποδιαιρείται σε pars plicata μπροστά και pars plana πίσω, και τον χοριοειδή (οπίσθια). Η ανατομική διαίρεση του ραγοειδούς διευκολύνει την ταξινόμηση της ραγοειδίτιδας σε πρόσθια ραγοειδίτιδα (ιρίτιδα, πρόσθια κυκλίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα), διάμεση ραγοειδίτιδα, οπίσθια ραγοειδίτιδα (εστιακή, πολυεστιακή ή διάχυτη χοριοειδίτιδα, αμφιβληστροχοριοειδίτιδα, καθώς και νευροαμφιβληστροειδίτιδα με φλεγμονή του οπτικού νεύρου) και πανραγοειδίτιδα (γενικευμένη ενδοφθάλμια φλεγμονή), συμβάλλοντας στην διαφορική διάγνωση [13, 14].

Σχήμα 1.



- **A:** Σχηματική απεικόνιση της ανατομίας του οφθαλμού. Υπενθυμίζεται ότι η ίριδα, το ακτινωτό σώμα και ο χοριοειδής αποτελούν τον ραγοειδή χιτώνα.
- **B:** Διάγραμμα που κατηγοριοποιεί διαφορετικούς τύπους ραγοειδίτιδας (πρόσθια, διάμεση, οπίσθια και πανραγοειδίτιδα), ανάλογα με τις ανατομικές δομές που φλεγμαίνουν. Ο όρος πανραγοειδίτιδα αναφέρεται σε φλεγμονή ολόκληρου του ραγοειδούς.

Πίνακας 1. Ανατομική Ταξινόμηση Ραγοειδίτιδων (IUSG)		
Ταξινόμηση	Κύρια Εστία Φλεγμονής	Περιλαμβάνει
Πρόσθια ραγοειδίτιδα	Πρόσθιος θάλαμος	Ιρίτιδα, Ιριδοκυκλίτιδα, Πρόσθια Κυκλίτιδα
Διάμεση ραγοειδίτιδα	Υαλοειδές	Οπίσθια Κυκλίτιδα (pars planitis), Υαλίτιδα, Περιφερική Αμφιβληστροειδοχοριοειδίτιδα
Οπίσθια ραγοειδίτιδα	Αμφιβληστροειδής ή Χοριοειδής	Εστιακή, πολυεστιακή ή διάχυτη χοριοειδίτιδα, Χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, Αμφιβληστροειδοχοριοειδίτιδα. Αμφιβληστροειδίτιδα, Νευροαμφιβληστροειδίτιδα
Πανραγοειδίτιδα	Πρόσθιος θάλαμος, υαλοειδές και αμφιβληστροειδής ή/και χοριοειδής	
IUSG: International Uveitis Study Group		

Πίνακας 2. Κλινική Ταξινόμηση Ραγοειδίτιδων (IUSG 2008) τροποποιημένη		
Λοιμώδεις	Βακτηριακές Ιογενείς Μυκητιασικές Παρασιτικές κ.α.	Οφθαλμική νόσος ή Συστηματική νόσος
Μη Λοιμώδεις	Με γνωστή συστηματική συσχετιζόμενη νόσο Ή Χωρίς γνωστή συστηματική συσχετιζόμενη νόσο	
Σύνδρομα Μεταμφίεσης	Νεοπλασματικά ή μη νεοπλασματικά	Μη νεοπλασματικά: Λοιμώδη ή Μη Λοιμώδη
IUSG: International Uveitis Study Group		

Όσον αφορά τους αιτιολογικούς παράγοντες και την σχετική ταξινόμηση, σύμφωνα με το International Uveitis Study Group, μία ραγοειδίτιδα μπορεί να σχετίζεται με λοιμώδη αίτια, μη λοιμώδη αίτια ή να αποτελεί σύνδρομο μεταμφίεσης (π.χ. σε νεοπλασματική νόσο) [12]. Στην Ευρώπη και τις Η.Π.Α, τα μη λοιμώδη αίτια είναι η πιο συχνή αίτια, με μία σχετική συστηματική ανασκόπηση να αναφέρει ότι αυτό το ποσοστό μπορεί να ανέρχεται μέχρι και στο 81% των περιπτώσεων [15]. Τα περισσότερα μη λοιμώδη αίτια είναι αυτοάνοσης (autoimmune) ή αυτοφλεγμονώδους (autoinflammatory) αρχής, και ενδέχεται να σχετίζονται με συστηματικές καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος ή του λεγόμενου “inflammasome” (ένας αισθητήρας πολλαπλών πρωτεϊνών που ενεργοποιεί την εγγενή ανοσία μετά την ανίχνευση παθογόνων παραγόντων). Μία από τις σημαντικότερες συσχετίσεις περιγράφεται για την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, καθώς η ραγοειδίτιδα αποτελεί την πιο συνήθη εξω-αρθρική επιπλοκή μέχρι και στο 50% των ασθενών [16, 17]. Παρομοίως, αν και λιγότερο συχνά σε σχέση με την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (AS), η ραγοειδίτιδα είναι μία αρκετά συχνή εκδήλωση σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD) και αντιδραστική αρθρίτιδα [18]. Μία αναδρομική μελέτη 4911 ραγοειδικών ασθενών αναφέρει ότι το 7% των περιπτώσεων σχετίζονταν με σαρκοειδωση, 5% με σπονδυλοαρθροπάθειες (π.χ. AS) και 2.4% με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου [19]. Ωστόσο, περίπου στο ένα τρίτο (1/3) των περιπτώσεων δεν ανευρίσκεται κάποιο υποκείμενο συστηματικό ή άλλο αίτιο και η ραγοειδίτιδα περιγράφεται ως ιδιοπαθής, παρ’ όλο που ενδέχεται να υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν μία αυτοάνοση ή αυτοφλεγμονώδη αιτιολογία [20, 21].

Σε ένα μικρό ποσοστό, αναγνωρίζονται άλλα αίτια όπως οφθαλμικό τραύμα ή χειρουργείο και σπανιότερα σχετιζόμενα με το φακό (φακοαναφυλακτική ή φακοαντιγονική ραγοειδίτιδα) ή φάρμακα (π.χ. Cidofovir ή Rifabutin ή Moxifloxacin) [13, 22, 23]. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, οι λοιμώδεις αιτιολογικοί παράγοντες συναντώνται συχνότερα σε τροπικά κλίματα ή/και αναπτυσσόμενες χώρες [24]. Στην Ευρώπη και τις Η.Π.Α. οι ραγοειδίτιδες λοιμώδους αιτιολογίας αντιστοιχούν στο 13%-21% (*Herpes Simplex*, *Varicella Zoster Virus* ή *Toxoplasma gondii*), ενώ σε ορισμένες αναπτυσσόμενες χώρες σε πάνω από 50% (τοξοπλάσμωση, φυματίωση, onchocerciasis και, λιγότερο συχνά, κυστικέρκωση, λέπρα και λεπτοσπείρωση) [15, 24, 25]. Φαίνεται ότι η οπίσθια ραγοειδίτιδα τείνει να οφείλεται περισσότερο σε αίτια λοιμώδους αρχής [20]. Η λοιμώδης ραγοειδίτιδα μπορεί να είναι ιδιαίτερα προβληματική στο πλαίσιο της ανοσοκαταστολής. Για παράδειγμα, η αμφιβληστροειδίτιδα από *κυτταρομεγαλοϊό* (CMV) είναι μια σημαντική αιτία απώλειας οράσεως σε ασθενείς με σοβαρή ανοσοκαταστολή λόγω AIDS (acquired immune deficiency syndrome) ή λήψης ανοσοκατασταλτικής αγωγής [26, 27].

Ένας αριθμός περαιτέρω παραγόντων χρησιμοποιούνται συχνά για να βοηθήσουν στην διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η εμφάνιση και η χρονική διάρκεια της ραγοειδίτιδας, η οποία μπορεί να είναι οξεία (αιφνίδια έναρξη και περιορισμένη διάρκεια), υποτροπιάζουσα (επαναλαμβανόμενα επεισόδια με μεσοδιαστήματα ανενεργού νόσου χωρίς θεραπεία για πάνω από 3 μήνες) ή χρόνια (επιμένει και υποτροπιάζει σε λιγότερο από 3 μήνες μετά τη διακοπή ή μείωση της θεραπείας) (Πίνακας 3).

Πίνακας 3. Περιγραφή Ραγοειδίτιδας (SUN Group 2005)		
Κατηγορία	Περιγραφή	Σχόλια
Προσβολή	Αιφνίδια Λανθάνουσα	
Διάρκεια	Περιορισμένη	≤3 μήνες διάρκεια
	Εμμένουσα	>3 μήνες διάρκεια
Πορεία νόσου	Οξεία	Επεισόδιο χαρακτηριζόμενο από αιφνίδια προσβολή και περιορισμένη διάρκεια
	Υποτροπιάζουσα	Επαναλαμβανόμενα επεισόδια που χωρίζονται από περιόδους με απουσία φλεγμονής, χωρίς θεραπεία ≥3 μήνες διάρκεια
	Χρόνια	Εμμένουσα ραγοειδίτιδα με υποτροπή μετά τη διακοπή της θεραπείας σε διάστημα <3 μηνών
SUN: Standardization of uveitis nomenclature		

Παθογένεση

Στα πρώτα στάδια της ραγοειδίτιδας ο αιτιολογικός παράγων παίζει καθοριστικό ρόλο σε επίπεδο παθογενετικών μηχανισμών, με πιο εμφανείς διαφορές μεταξύ λοιμωδών και μη λοιμωδών αιτιών. Τα μετέπειτα στάδια όμως, μοιράζονται μονοπάτια της φλεγμονώδους διεργασίας, τα οποία οδηγούν σε κοινές ή παρεμφερείς κλινικές εκδηλώσεις. Μία λοιμώδης ραγοειδίτιδα μπορεί να προέρχεται από μία τοπική λοίμωξη [21], ή συχνότερα, να προκύπτει ως αποτέλεσμα αιματογενούς διασποράς μικροβίων από απομακρυσμένες ανατομικές περιοχές [28]. Τα αντιγόνα παρουσιάζονται από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα σε λευκοκύτταρα στο εσωτερικό του οφθαλμού και αυτά δραστηριοποιούνται εναντίον του λοιμογόνου παράγοντα. Επομένως, η νόσος προκύπτει ως παράπλευρο αποτέλεσμα της κατά τα άλλα αναμενόμενης και κατάλληλης ανοσολογικής απόκρισης. Ωστόσο, στις μη-λοιμώδεις ραγοειδίτιδες, τα αυτοάνοσα αίτια προέρχονται από μη κατάλληλη ανοσολογική απόκριση, διαμεσολαβούμενη από T-Λεμφοκύτταρα [21]. Τα εν λόγω T-Λεμφοκύτταρα μπορεί να προκύπτουν από μία διαταραχή στην «ανοχή» (tolerance) έναντι αυτο-αντιγόνων εντός του αμφιβληστροειδικού ιστού [29] ή ως αποτέλεσμα διασταυρούμενης ανοσίας (cross-reactivity) μεταξύ του αντιγόνου στόχου και ενός αυτο-αντιγόνου με δομικές ομοιότητες [30]. Ορισμένες μορφές ραγοειδίτιδας ενδέχεται να χαρακτηρίζονται από αυτο-φλεγμονώδεις μηχανισμούς που επάγονται από το innate immune system [31]. Ένα κοινό χαρακτηριστικό τόσο των λοιμωδών όσο και των μη λοιμωδών ραγοειδίτιδων είναι η ρήξη του αιματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού λόγω μιας φλεγμονώδους αλληλουχίας, που οδηγεί στην εισροή υγρού στο σημείο της φλεγμονής, καθώς και η κανονιστική (αύξηση ή μείωση) ρύθμιση (upregulation) μορίων προσκόλλησης στο τοπικό ενδοθήλιο και η απελευθέρωση χημειοκινών προσελκύουν λευκοκύτταρα [28, 30, 32]. Το γενετικό υπόβαθρο μπορεί να συμβάλλει σε ορισμένους τύπους ραγοειδίτιδας, αν και η πλειονότητα των μηχανισμών αυτών δεν έχουν ακόμα διαλευκανθεί πλήρως. Το πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η συσχέτιση της οξείας πρόσθιας ραγοειδίτιδας με το HLA-B27, που εκτείνεται περαιτέρω με ισχυρές συσχετίσεις ως προς την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα [33]. Ένα λιγότερο συχνό παράδειγμα αποτελεί η συσχέτιση του HLA-A29 με την birdshot chorioretinopathy (BCR), όπου πάνω από το 99% των ασθενών φέρουν το συγκεκριμένο γονίδιο. Μία ακόμη γνωστή, αλλά ίσως όχι τόσο ισχυρή, συσχέτιση αφορά στο γονίδιο HLA-B51 και την εμφάνιση της νόσου Αδαμαντιάδη-Behçet [1].

Κλινική προσέγγιση του ραγοειδικού ασθενούς

Όπως και σε άλλους κλάδους της ιατρικής, η λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού είναι καθοριστικής σημασίας και πρέπει να περιλαμβάνει στοιχεία από το ατομικό, οικογενειακό και κοινωνικό αναμνηστικό. Ένα ολοκληρωμένο ιατρικό ιστορικό θα διευκολύνει και θα καθοδηγήσει τόσο την κλινική εξέταση, όσο και την περαιτέρω διερεύνηση (π.χ. εργαστηριακός έλεγχος, απεικονιστικές εξετάσεις κλπ.) [13].

Η λήψη ιστορικού στον ραγοειδικό ασθενή

Τα συμπτώματα του ασθενούς που περιγράφονται από τον ίδιο κατά την κλινική εξέταση και που τον οδήγησαν στο να αναζητήσει ιατρική βοήθεια, είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε ισχυρή υποψία ραγοειδίτιδας και σε ορισμένες περιπτώσεις ακόμη και στον τύπο της. Για παράδειγμα, η οξεία πρόσθια ραγοειδίτιδα προκαλεί οφθαλμική ερυθρότητα και πόνο, με συχνά έντονη φωτοφοβία και θάμβος όρασης [34]. Αντιθέτως, η χρόνια πρόσθια ραγοειδίτιδα είναι συχνά ασυμπτωματική και ενδέχεται να γίνει αντιληπτή είτε σε οφθαλμολογικό έλεγχο ρουτίνας είτε αν έχουν αναπτυχθεί απειλητικές για την όραση επιπλοκές. Η διάμεση ραγοειδίτιδα προκαλεί χαρακτηριστικά “floaters”, με ενδεχόμενη έκπτωση της όρασης ποικίλλου βαθμού, ενώ δεν αποκλείεται να είναι και ασυμπτωματική σε ηπιότερες περιπτώσεις. Η οπίσθια ραγοειδίτιδα μπορεί επίσης να ευθύνεται για την εμφάνιση “floaters” και την παρουσία σκοτωμάτων (“blind spots”), που ανάλογα με την θέση τους ενδέχεται να επηρεάζουν την κεντρική όραση. Στην περίπτωση της πανραγοειδίτιδας μπορεί να εκδηλώνονται όλα τα προαναφερθέντα συμπτώματα. Όλες οι μορφές ραγοειδίτιδας μπορούν δυνητικά με την πάροδο του χρόνου να οδηγήσουν σε απειλητικές για την όραση επιπλοκές, όπως για παράδειγμα καταρράκτη, γλαύκωμα και οίδημα στην ωχρά.

Η ηλικία του ασθενούς κατά την εμφάνιση του πρώτου επεισοδίου μίας ραγοειδίτιδας είναι σημαντική, καθώς ορισμένοι τύποι ραγοειδίτιδας είναι πιο συχνοί σε συγκεκριμένες ηλικίες. Στα παιδιά, για παράδειγμα, η χρόνια πρόσθια ραγοειδίτιδα είναι συχνότερη και σχετίζεται σε έναν σημαντικό αριθμό περιπτώσεων με την νεανική ιδιοπαθή ρευματοειδή αρθρίτιδα. Αντίστοιχα, όσον αφορά τις λοιμώδεις ραγοειδίτιδες, η οφθαλμική τοξοκαρίαση συναντάται στα παιδιά, αλλά σπανιότερα στους ενήλικες. Κλινικές οντότητες, όπως η HLA-B27-σχετιζόμενη οξεία πρόσθια ραγοειδίτιδα και η νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet, εμφανίζονται για πρώτη φορά σε νεαρούς ενήλικες, ενώ η αμφιβληστροειδοπάθεια δίκην κυνηγετικών χόνδρων (birdshot retinochoroidopathy) και η έρπουσα χοριοειδίτιδα (serpiginous choroiditis) συνήθως εμφανίζονται σε άτομα ηλικίας 40-60 ετών. Σε άτομα

μεγαλύτερα των 60 ετών που εμφανίζουν για πρώτη φορά ραγοειδίτιδα μη εμφανούς αιτιολογίας, πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπ' όψιν η πιθανότητα συνδρόμου μεταμφίεσης που ενδέχεται να υποκρύπτει ενδοφθάλμιο λέμφωμα [35].

Η εθνικότητα μπορεί επίσης να προσανατολίσει την διαφορική μας διάγνωση, καθώς μπορεί να υποδεικνύει φυλετικούς, γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες που να σχετίζονται με την εμφάνιση συγκεκριμένων νόσων. Για παράδειγμα, η νόσος Αδαμαντιάδη- Behçet είναι πιο συχνή σε άτομα από την Μεσόγειο, την Μέση Ανατολή και την Ασία. Από την άλλη, η σαρκοείδωση εμφανίζεται συχνότερα σε πληθυσμούς της Αφρικής/Καραιβικής και η νόσος Vogt-Koyanagi-Harada συνηθέστερα σε Ασιάτες σε σχέση με τους Καυκάσιους. Η χώρα προέλευσης και το ταξιδιωτικό ιστορικό παίζουν καθοριστικό ρόλο, καθώς ορισμένοι λοιμογόνοι παράγοντες, οι οποίοι σχετίζονται με την εμφάνιση ραγοειδίτιδας, ενδημούν σε συγκεκριμένες γεωγραφικές περιοχές.

Το οφθαλμολογικό ιστορικό μπορεί να δώσει επίσης σημαντικές πληροφορίες. Στην περίπτωση ασθενών με υποτροπιάζοντα επεισόδια οξείας πρόσθιας ραγοειδίτιδας που κατά περιόδους ενδέχεται να προσβάλουν και τον έτερο οφθαλμό, τυπικά σχετίζονται με το HLA-B27 σε συνδυασμό με αυτοάνοσα νοσήματα ή εμφανίζονται ιδιοπαθώς. Η υποτροπιάζουσα πρόσθια ραγοειδίτιδα που προσβάλλει μόνο τον ένα οφθαλμό είναι συχνά ιογενούς αιτιολογίας (συνηθέστερα *Herpes Simplex* ή *Herpes Zoster*). Ιστορικό οφθαλμικού χειρουργείου ή τραύματος μπορεί να εγείρει υποψίες ότι η φλεγμονή οφείλεται σε σπανιότερα αίτια, όπως η συμπαθητική οφθαλμία ή η φακογενούς προέλευσης αντίδραση.

Ο ενδεδειγμένος έλεγχος του ατομικού αναμνηστικού και η ανασκόπηση των συστημάτων είναι εξίσου καθοριστικής σημασίας και μπορεί να αναδείξει ένα υποκείμενο συστηματικό αίτιο που να σχετίζεται με την οφθαλμική φλεγμονή (π.χ. αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, σαρκοείδωση, νόσος Αδαμαντιάδη- Behçet, φυματίωση κ.α.). Ωστόσο, δεν πρέπει να παραβλέπεται το γεγονός ότι μία ραγοειδίτιδα μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να αποτελεί και την πρώτη εκδήλωση ενός συστηματικού νοσήματος. Σε πολλές περιπτώσεις ενδέχεται ο ασθενής να μην αποκαλύπτει επαρκείς πληροφορίες του ιατρικού του ιστορικού (π.χ. χρήστες ναρκωτικών, ασθενείς με σύφιλη ή AIDS).

Η λήψη φαρμάκων (π.χ. rifabutin, cidofovir, zoledronic acid κ.α.) μπορεί επίσης να πυροδοτήσει την εμφάνιση ραγοειδίτιδας. Επιπλέον, αναδεικνύει άμεσα την ύπαρξη ενός συστηματικού νοσήματος που ίσως ο ασθενής να έχει παραβλέψει, ενώ είναι σημαντικό να αναγνωρίζονται έγκαιρα οι πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλες οφθαλμικές ή συστηματικές θεραπείες.

Τέλος, το κοινωνικό ιστορικό είναι ιδιαίτερα σημαντικό ως προς την ολιστική αντίληψη για τον ασθενή και την προσέγγισή του, ενώ η επαφή με ζώα μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα εμφάνισης ορισμένων νοσημάτων (π.χ. τοξοκαρίαση, τοξοπλάσμωση, βρουκέλλωση κ.α.)

Κλινική εξέταση

Πρόσθια ραγοειδίτιδα

Τα κλινικά σημεία των ραγοειδιδίων διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο της νόσου. Η πρόσθια ραγοειδίτιδα μπορεί να υποδιαιρεθεί σε οξεία, υποτροπιάζουσα ή χρόνια και κοκκιωματώδη ή μη κοκκιωματώδη. Τα πρώτα συμπτώματα περιλαμβάνουν θολή όραση, πόνο, φωτοφοβία, ερυθρότητα και δακρύρροια. Στην πρόσθια ραγοειδίτιδα δεν παρατηρείται συχνά σοβαρή έκπτωση της όρασης σε ένα πρώιμο στάδιο, κάτι που είναι πιο σύνηθες στην φλεγμονή του οπισθίου ημιμορίου. Η εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία ωστόσο, παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος στην εξέταση του ραγοειδικού ασθενούς. Χαρακτηριστικά, η περικεράτιος ένεση (perilimbal injection) ορίζεται ως η διάταση των εν τω βάθει αγγείων του επιπεφυκότα γύρω από το σκληροκερατοειδές όριο. Παρουσιάζεται με ιώδες χρώμα γύρω από το σκληροκερατοειδές όριο, με θόλωση των μεμονωμένων αγγείων, και, συχνά, οδηγεί στην συνάθροιση φλεγμονωδών κυττάρων (π.χ. λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και μακροφάγα) στο ενδοθήλιο του κερατοειδούς (γνωστά ως κερατικά ιζήματα-keratic precipitates; KPs). Ο τύπος των κερατικών ιζημάτων έχει συσχετιστεί με διαφορετικές παθολογικές οντότητες. Τα μεγάλα κερατικά ιζήματα ('mutton fat' KPs) συναντώνται στις κοκκιωματώδεις φλεγμονές, όπως η φυματίωση ή η σαρκοείδωση. Από την άλλη πλευρά, τα λεπτά κερατικά ιζήματα (fine stellate KPs) συναντώνται στην ετεροχρωμική κυκλίτιδα του Fuchs' (Fuchs' heterochromic cyclitis). Συνήθως, τα κερατικά ιζήματα, συναθροίζονται στο κατώτερο τμήμα, σε έναν συνήθως τριγωνικό σχηματισμό (τρίγωνο Arlt) με την κορυφή να κοιτά προς τα πάνω λόγω της βαρύτητας και της επίδρασης των κυματισμών του υδατοειδούς υγρού. Σε ορισμένες όμως περιπτώσεις όπως στην ετεροχρωμική κυκλίτιδα του Fuchs' (Fuchs' heterochromic cyclitis) κατανέμονται σε ολόκληρο το ενδοθήλιο. Τα φλεγμονώδη κύτταρα και η πρωτεΐνη στο υδατοειδές υγρό (αντίδραση και 'flare' προσθίου θαλάμου) (**Πίνακες 4, 5**) αποτελούν ένα χαρακτηριστικό σημείο φλεγμονώδους δραστηριότητας στον πρόσθιο θάλαμο και μπορούν να ποικίλουν από ιχνοστοιχεία και φλεγμονή σε έντονη αντίδραση ινικής.

Πίνακας 4. Βαθμονόμηση για τα κύτταρα στον πρόσθιο θάλαμο (SUN Group 2005)	
Βαθμός	Κύτταρα στο πεδίο
0	<1
0.5+	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-50
4+	>50

SUN: Standardization of uveitis nomenclature
 Το μέγεθος του πεδίου είναι 1mmx 1mm σχισμοειδούς δέσμης φωτός
 Ξεχωριστή αναφορά θα γίνει για τους ασθενείς με υπόπυον

Η σταδιοποίηση κατά SUN γίνεται με εκτίμηση του αριθμού των κυττάρων σε ένα πεδίο 1mm x 1mm της σχισμοειδούς δέσμης της σχισμοειδούς λυχνίας, με επαρκή μεγέθυνση και έντονο φωτισμό. Το λεγόμενο 'flare' του προσθίου θαλάμου δημιουργεί το φαινόμενο 'Tyndall', το οποίο συμβαίνει κατά την σκέδαση του φωτός μέσα από φλεγμονώδη στοιχεία (ερυθρά αιμοσφαίρια, φλεγμονώδη κύτταρα, πρωτεΐνη) που βρίσκονται στον πρόσθιο θάλαμο. Αξίζει να τονιστεί ότι η παρουσία πρωτεϊνικών εξιδρωμάτων εντός του υδατοειδούς υγρού αποτελεί ένδειξη διάσπασης του αιματο-υδατοειδικού φραγμού.

Πίνακας 5. Βαθμονόμηση του flare στον πρόσθιο θάλαμο (SUN Group 2005)	
Βαθμός	Περιγραφή
0	Απουσία
1+	Ήπια
2+	Μέτρια (διακρίνονται καθαρά οι λεπτομέρειες του φακού και της ίριδας)
3+	Σημαντική (διακρίνονται με ασάφεια οι λεπτομέρειες της ίριδας και του φακού)
4+	Έντονη (ινική ή πλαστικό υδατοειδές)
SUN: Standardization of uveitis nomenclature, flare = πρωτεϊνική εξίδρωση	

Στους οφθαλμούς με σοβαρή φλεγμονή μπορεί να σχηματιστεί ένα στρώμα φλεγμονωδών κυττάρων στον κατώτερο πρόσθιο θάλαμο (υπόπυο). Το υπόπυο συναντάται χαρακτηριστικά σε ασθενείς με ραγοειδίτιδα σχετιζόμενη με το HLA-B27 ή νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet. Στην πρώτη περίπτωση, η παρουσία ινικής (που αποτελεί και χαρακτηριστικό εύρημα σε οξεία πρόσθια ραγοειδίτιδα σχετιζόμενη με το HLA-B27) σημαίνει ότι το υπόπυο είναι σχετικά ακίνητο και δύσκολο να απορροφηθεί, ενώ στην δεύτερη, η απουσία ινικής καθιστά το υπόπυο πιο εύκολο να αλλάξει θέση και να απορροφηθεί. Ωστόσο, το υπόπυο μπορεί να παρατηρηθεί και σε άλλες κλινικές οντότητες, όπως σε σοβαρές οφθαλμικές λοιμώξεις (π.χ. ενδοφθαλμίτιδα, σοβαρή μικροβιακή κερατίτιδα). Η ατροφία της ίριδας ή/και ιριδοπληγία αποτελεί ένα ακόμη χρήσιμο διαφοροδιαγνωστικό κλινικό εύρημα. Τμηματική ή κατά τόπους ατροφία μπορεί να οφείλεται σε φλεγμονή από απλό έρπητα ή έρπητα ζωστήρα ή ακόμα και μεγαλοκυτταροϊό, ενώ διάχυτη ατροφία του στρώματος εμφανίζεται σε ασθενείς με ραγοειδικό σύνδρομο Fuchs (στο οποίο χαρακτηριστικά εμφανίζεται και η ετεροχρωμία της ίριδας). Η χρόνια πρόσθια ραγοειδίτιδα τείνει να αναπτύσσεται πιο σταδιακά, προσβάλλει χαρακτηριστικά πιο συχνά και τους δύο οφθαλμούς και μπορεί να είναι για ικανό χρονικό διάστημα ασυμπτωματική, με αποτέλεσμα να οδηγεί σε σοβαρές επιπλοκές λόγω των λεγόμενων αθροιστικών καταστροφών. Οι ασθενείς αναφέρουν κάποια στιγμή ότι παρουσιάζουν μειωμένη όραση και οι προσβεβλημένοι οφθαλμοί είναι συχνά αρκετά ήρεμοι. Εν τούτοις, ενδέχεται να παρατηρηθούν και άλλα χαρακτηριστικά όπως κύτταρα στον πρόσθιο θάλαμο και flare, κερατικά ιζήματα χρωστικής, οπίσθιες συνέχειες, και εναποθέσεις ασβεστίου στον κερατοειδή (band keratopathy), ακόμα και νεοαγγείωση

της ίριδας. Επιπλέον, μπορούν να παρατηρηθούν οζίδια της ίριδας, είτε στο κορικό χείλος (οζίδια Koeppe) είτε στο στρώμα της ίριδας (οζίδια Busacca). Τα οζίδια Koeppe μπορεί να αποτελέσουν σημείο σχηματισμού οπίσθιων συνεχειών και συναντώνται τόσο στην κοκκιωματώδη όσο και στη μη κοκκιωματώδη πρόσθια ραγοειδίτιδα, ενώ τα οζίδια Busacca απαντώνται στην κοκκιωματώδη ραγοειδίτιδα. Η παρουσία μεγάλων κερατικών ιζημάτων ("mutton fat") μαζί με οζίδια της ίριδας είναι συνήθως ένα σημάδι κοκκιωματώδους ραγοειδίτιδας. Εάν απουσιάζουν, η ραγοειδίτιδα θεωρείται ως μη κοκκιωματώδης [36]. Τα σωμάτια Russell (κρύσταλλοι της ίριδας) αποτελούν ένα σπάνιο εύρημα σε κάποιες περιπτώσεις χρόνιας ραγοειδίτιδας (π.χ. σύνδρομο Fuchs') και απαρτίζονται από εναπόθεση ανοσοσφαιρινών. Τα «ιριδικά μαργαριτάρια» είναι χαρακτηριστικό της λεπρωματώδους χρόνιας πρόσθιας ραγοειδίτιδας. Οι ασθενείς με χρόνια πρόσθια ραγοειδίτιδα αναμένεται να αναπτύξουν καταρράκτη νωρίτερα είτε ως αποτέλεσμα της ίδιας της φλεγμονώδους δραστηριότητας είτε λόγω της χρήσης στεροειδών για τον έλεγχο της ραγοειδίτιδας. Επιπλέον, οι πρόσθιες συνέχειες ή οι αθροιστικές καταστροφές στο trabeculum από την φλεγμονή (trabeculitis) μπορεί να οδηγήσουν σε ραγοειδικό γλαύκωμα [37]. Στους περισσότερους ασθενείς η ΕΟΠ αυξάνεται αιφνίδια και η ανταπόκρισή της στην αντιγλαυκωματική θεραπεία ποικίλλει. Ωστόσο, κατά την διάρκεια ενός επεισοδίου οξείας ραγοειδίτιδας η μειωμένη παραγωγή υδατοειδούς υγρού, λόγω της φλεγμονής του ακτινωτού σώματος, σε συνδυασμό με την αυξημένη ραγοειδοσκληρική εκροή μπορεί να οδηγήσει σε ελάττωση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Οι οφθαλμοί των ασθενών με ραγοειδίτιδα χαρακτηρίζονται από πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ της γωνίας του προσθίου θαλάμου (ανοικτή ή κλειστή), της δοκιδωτής εκροής, των διακυμάνσεων στην παραγωγή υδατοειδούς υγρού (ΥΥ) και την ανταπόκριση στην θεραπεία με στεροειδή. Όσον αφορά στην αύξηση της ΕΟΠ στους ραγοειδικούς ασθενείς, οφείλεται κυρίως σε αυξημένες αντιστάσεις στην εκροή του ΥΥ, η οποία οδηγεί σε διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής και της παροχέτευσής του [37].

Διάμεση ραγοειδίτιδα

Στην διάμεση ραγοειδίτιδα, η φλεγμονή φαίνεται να επικεντρώνεται στο υαλοειδές. Αναγνωρίζονται δύο κύριες μορφές: Η pars planitis και non-pars planitis διάμεση ραγοειδίτιδα. Το χαρακτηριστικό γνώρισμα της pars planitis είναι η παρουσία «οχθών χιονιού» ('snowbanks'), γκριζό-λευκων ινοαγγειακών πλακών που συνήθως βρίσκονται κατώτερα και οι οποίες μπορεί να συνοδεύονται από περιοχές νεοαγγείωσης. Άλλα κλινικά ευρήματα που μπορεί να υπάρχουν και στις δύο μορφές περιλαμβάνουν την παρουσία κυτάρων που αιωρούνται στο υαλοειδές, θόλωση του υαλοειδούς ('vitreous haze') **(Πίνακες 6, 7)** (λόγω πρωτεϊνών από ρήξη του αιματο-οφθαλμικού φραγμού στο αίμα) και φλεγμονώδη συσσωματώματα εντός του υαλοειδούς που είναι γνωστά ως «χιονόμπαλες» ('snowballs').

Επιπλέον, μπορεί να συνυπάρχει κυστικό οίδημα ωχράς κηλίδας, το οποίο και αποτελεί μία κύρια αιτία σημαντικής μείωσης της όρασης στην διάμεση ραγοειδίτιδα. Ενδέχεται επίσης να παρατηρηθεί περιφερική αγγειίτιδα του αμφιβληστροειδούς. Αν και μπορεί να υπάρχουν κάποια σημάδια φλεγμονής στον πρόσθιο θάλαμο του οφθαλμού (π.χ. αντίδραση στον πρόσθιο θάλαμο ή κερατικά ιζήματα), αυτά τείνουν να είναι ήπια. Η διάμεση ραγοειδίτιδα είναι συνήθως αμφοτερόπλευρη, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις ασύμμετρη. Για τους μη ειδικούς, η εξέταση με οφθαλμοσκόπιο μπορεί να ανιχνεύσει ότι το υαλοειδές είναι πιο θολό από το κανονικό, αλλά η διευκρίνιση άλλων κλινικών σημείων συνήθως απαιτεί ειδική εξέταση στην σχισμοειδή λυχνία. Η pars planitis επηρεάζει συνήθως τα παιδιά και τους εφήβους και είναι ιδιοπαθής. Η διάμεση non-pars planitis ραγοειδίτιδα τείνει να επηρεάζει μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς (25-35 ετών) και μπορεί να σχετίζεται με συστηματικές ασθένειες όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας και η σαρκοείδωση. Συνολικά, η διάμεση ραγοειδίτιδα αντιπροσωπεύει το 15% όλων των περιπτώσεων ραγοειδίτιδας **[1]**.

Πίνακας 6. Βαθμονόμηση θολερότητας υαλοειδούς (vitreous haze)	
Βαθμός	Περιγραφή
0	Απουσία
0.5+	Ήπια θολερότητα των ορίων της οπτικής θηλής
1+	Ήπια θολερότητα οπτικού νεύρου και αγγείων
2+	Μέτρια θολερότητα οπτικού νεύρου και αγγείων
3+	Έντονη θολερότητα. Το οπτικό νεύρο διακρίνεται αλλά τα όρια του είναι ασαφή
4+	Πολύ έντονη θολερότητα. Το οπτικό νεύρο δεν διακρίνεται
National Eye Institute for grading vitreous haze (Ophthalmology 1985).	

Πίνακας 7. Βαθμονόμηση της ενεργότητας της ραγοειδίτιδας	
Όρος	Ορισμός
Ανενεργή	Βαθμός 0 για κύτταρα
Επιδείνωση ενεργότητας	Δύο βαθμοί αύξηση της φλεγμονής (κύτταρα προσθίου θαλάμου, θολερότητα υαλοειδούς) ή αύξηση από 3+ σε 4+
Βελτίωση ενεργότητας	Δύο βαθμοί ελάττωση της φλεγμονής (κύτταρα προσθίου θαλάμου, θολερότητα υαλοειδούς) ή ελάττωση σε βαθμό 0
Ύφεση	Ανενεργή νόσος για ≥ 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας της ραγοειδίτιδας
SUN: Standardization of uveitis nomenclature (2005)	

Οπίσθια ραγοειδίτιδα

Η οπίσθια ραγοειδίτιδα περιλαμβάνει μορφές ραγοειδίτιδας στις οποίες η φλεγμονή επικεντρώνεται κυρίως στον χοριοειδή ή/και στον αμφιβληστροειδή (συνήθως επηρεάζει και τους δύο αυτούς χιτώνες). Οι αλλοιώσεις μπορεί να είναι μονοεστιακές, πολυεστιακές ή διάχυτες και μπορεί να ποικίλλουν σε μεγάλο βαθμό. Γενικά, οι βλάβες είναι συνήθως λευκωπές, με θολά και ασαφή όρια στην ενεργό φάση, ενώ αρχίζουν να αποκτούν πιο σαφή όρια όταν υποχωρεί η ενεργός φλεγμονή. Οι βλάβες του χοριοειδούς μπορεί να προκαλέσουν ορατή ανύψωση του υπερκείμενου αμφιβληστροειδούς. Η οπίσθια ραγοειδίτιδα μπορεί να σχετίζεται με αγγειίτιδα του αμφιβληστροειδούς. Σε ορισμένες περιπτώσεις, περιορίζεται στην περιοχή των φλεγμονωδών βλαβών, αλλά σε άλλες περιπτώσεις επεκτείνεται και πέρα από αυτές. Η φλεβίτιδα είναι η πιο κοινή μορφή αγγειίτιδας του αμφιβληστροειδούς. Η φλεγμονή των αρτηριών του αμφιβληστροειδούς παρατηρείται συνήθως σε λοιμώδη οπίσθια ραγοειδίτιδα, όπως οξεία νέκρωση του αμφιβληστροειδούς (μία σπάνια πολύ σοβαρή αμφιβληστροειδίτιδα που προκαλείται στις περισσότερες περιπτώσεις από τον απλό έρπητα ή έρπητα ζωστήρα) [38] και οφθαλμική σύφιλη ή σπανιότερα τοξοπλάσμωση. Σε ορισμένα αυτοάνοσα νοσήματα παρατηρείται αγγειίτιδα που προσβάλλει και τις αρτηρίες αλλά και τις φλέβες του αμφιβληστροειδούς.

Η φλεγμονή του οπίσθιου τμήματος (δηλ. Η χοριοειδίτιδα και η αμφιβληστροειδίτιδα) εκδηλώνεται με μειωμένη ή παραμορφωμένη όραση και floaters. Ο όρος υαλίτιδα χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της παρουσίας κυττάρων στο υαλοειδές κατά τη διάρκεια της φλεγμονής του χοριοειδούς και του αμφιβληστροειδούς. Κατά τη διάρκεια της κλινικής εξέτασης με ειδικούς φακούς του βυθού στην σχισμοειδή λυχνία, η εστιακή αγγειακή στένωση και οι διαταραχές των αμφιβληστροειδικών αρτηριδίων και φλεβιδίων μπορεί να παρατηρηθεί ως αποτέλεσμα της φλεγμονής. Τα εξιδρώματα κατά μήκος των αγγείων περιγράφονται ως περιχειρίδες και ενίοτε ως "candle wax drippings". Μπορεί επίσης να εμφανιστεί οίδημα ή ισχαιμία της ωχράς κηλίδας και του οπτικού νεύρου. Το οίδημα της ωχράς κηλίδας είναι αποτέλεσμα της απελευθέρωσης αγγειοδραστικών παραγόντων στην περιοχή του περιωχρικού τριχοειδικού δικτύου και μπορεί να οδηγήσει σε μείωση ή διαταραχή της όρασης. Οι περιοχές λεύκανσης και παχύνσεως του αμφιβληστροειδούς είναι ένα κλινικό σημάδι αμφιβληστροειδίτιδας, ενώ η χοριοειδίτιδα εκδηλώνεται με κιτρινόχρους ή κρεμώδεις αλλοιώσεις κάτω από το μελάγχρουν επιθήλιο του αμφιβληστροειδούς. Η διαρροή από τα χοριοειδικά αγγεία μπορεί να οδηγήσει σε ορώδη αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς. Τέλος, όταν η αμφιβληστροειδίτιδα ή η χοριοειδίτιδα συνοδεύονται από οίδημα οπτικού δίσκου, και ειδικά με την παρουσία εξιδρωμάτων στην ωχρά (ωχρικός αστέρας), η πάθηση ορίζεται ως νευρορετινίτιδα.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της ραγοειδίτιδας μπορεί να παράσχουν κρίσιμες ενδείξεις για τον καθορισμό της διάγνωσης και την ανίχνευση των μολυσματικών, φλεγμονωδών ή νεοπλασματικών (σε περιπτώσεις συνδρόμου μεταμφέισης) αιτιών που σχετίζονται με τα συμπτώματα και τα κλινικά σημεία. Οι ραγοειδίτιδες συνεπώς απαιτούν διεξοδική και ενδελεχή προσέγγιση. Η βιομικροσκοπήση με τη σχισμοειδή λυχνία παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της κλινικής αξιολόγησης, αλλά η απεικόνιση του αμφιβληστροειδούς μπορεί να παρέχει σημαντικές πληροφορίες όχι μόνο κατά τη διάρκεια της πρώτης αξιολόγησης, αλλά και για την παρακολούθηση του ασθενούς (π.χ. Τομογραφία Οπτικής Συνοχής - OCT, Fluorescein Angiography- FA, Indocyanine green angiography-ICGA) [39].

Πανραγοειδίτιδα

Στην πανραγοειδίτιδα, η φλεγμονή αφορά όλο τον οφθαλμό (πρόσθιο και οπίσθιο ημιμόριο). Τα κλινικά σημεία αντικατοπτρίζουν την κατανομή της νόσου και έτσι μπορεί να παρατηρηθεί σχεδόν οποιαδήποτε κλινική εκδήλωση της πρόσθιας, διάμεσης ή οπίσθιας ραγοειδίτιδας. Η πανραγοειδίτιδα ενδέχεται να είναι ιδιοπαθής, αλλά μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε ασθενείς με συστηματικές καταστάσεις (λοιμώδεις ή μη λοιμώδεις) όπως το σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Behçet, η σαρκοείδωση και η φυματίωση.

Διαγνωστική προσέγγιση

Για πολλά χρόνια, η ραγοειδίτιδα θεωρούνταν μία ενιαία νοσολογική οντότητα. Επομένως, η προσέγγιση της θεραπείας διέφερε πολύ λίγο. Παλαιότερα εξαίρεση αποτελούσαν ορισμένες λοιμώδεις ραγοειδίτιδες αναγνωρίσιμες, όπως η φυματιώδης, η συφιλιδική και η τοξοπλασμική ραγοειδίτιδα, οι οποίες με την εισαγωγή στην θεραπευτική και των αντιβιοτικών είχαν ειδική αντιμετώπιση. Έτσι, σταδιακά, χάρη στην καλύτερη κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών, αλλά και την εξέλιξη νέων ειδικών ανοσολογικών και μικροβιολογικών εξετάσεων, κατέστη περισσότερο σαφές ότι οι ραγοειδίτιδες μπορούν να σχετίζονται με ένα ευρύ φάσμα ασθενειών. Το φάσμα των αιτιολογικών παραγόντων κυμαίνεται από την αυτοανοσία μέχρι τους ιούς και τις νεοπλασίες, τονίζοντας την σπουδαιότητα της ολιστικής αντίληψης της Ιατρικής με έμφαση στην παθολογία, τη μικροβιολογία, τη ρευματολογία και την ανοσολογία, αλλά και τη μελέτη των κυτταρικών πληθυσμών στα οφθαλμικά υγρά ή ιστούς [36].

Οι ραγοειδικοί ασθενείς μπορούν να παρουσιάσουν μερικά από τα πιο δύσκολα διαγνωστικά διλήμματα σε όλη την Οφθαλμολογία. Επειδή η θεραπεία και η πρόγνωση διαφόρων φλεγμονωδών νόσων του οφθαλμού ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό, η ακριβής και

έγκαιρη διάγνωση είναι επιτακτική ανάγκη. Σε διαφοροδιαγνωστικό επίπεδο οι εργαστηριακές εξετάσεις μπορεί να είναι χρήσιμες σε πολλές περιπτώσεις, όσον αφορά στον αποκλεισμό ή επιβεβαίωση του αιτίου της ραγοειδίτιδας, ενώ σε άλλες περιπτώσεις, όπως το σύνδρομο Fuchs' (παιλιότερα γνωστό ως ετεροχρωμική ιριδοκυκλίτιδα Fuchs'), η νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet, η τοξοπλάσμωση, η αμφιβληστροειδοπάθεια από *κυτταρομεγαλοϊό* (CMV), η οξεία αμφιβληστροειδική νέκρωση, η οφθαλμική ιστοπλάσμωση και η νόσος Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) η διάγνωση του ραγοειδικού συνδρόμου στηρίζεται πρωτίστως σε κλινικά κριτήρια. Κατά τον προσδιορισμό (επιλογή) των εξετάσεων που πρέπει να ζητηθούν, λαμβάνεται υπόψη το ιστορικό του ασθενούς, τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης (συμπεριλαμβανομένων και των οφθαλμολογικών απεικονιστικών εξετάσεων, όπως αγγειογραφία βυθού, OCT, υπερηχογραφία), η συστηματική εξέταση (π.χ. ρευματολογική, δερματολογική, πνευμονολογική) καθώς και το κατά πόσον μία εξέταση θα συμβάλλει στο να τεθεί μία οριστική διάγνωση [40, 41]. Συνεπώς, ο καθορισμός και η χρησιμοποίηση διαγνωστικών αλγορίθμων στην ανακάλυψη του αιτίου μιας ραγοειδίτιδας είναι σημαντική και απαραίτητη διαδικασία στην προσέγγιση της διάγνωσης.

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Οι κύριοι στόχοι της θεραπείας είναι [12]:

- Ο έλεγχος και η πρόληψη των υποτροπών της οφθαλμικής φλεγμονής.
- Η θεραπεία των απειλητικών για την όραση επιπλοκών (π.χ. καταρράκτης, κυστικό οίδημα της ωχράς κηλίδας, γλαύκωμα), που εμφανίζονται λόγω των μηχανισμών της αθροιστικής καταστροφής.
- Η διατήρηση και αποκατάσταση της όρασης.
- Βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Οι ύποπτες περιπτώσεις ραγοειδίτιδας πρέπει να παραπέμπονται άμεσα σε οφθαλμίατρο, με σκοπό την λεπτομερή διερεύνηση ώστε να αναγνωρισθεί, εάν είναι εφικτό, το αίτιο της ραγοειδίτιδας [42]. Αν και η πρόσθια ραγοειδίτιδα ανταποκρίνεται συχνά στην τοπική θεραπεία, η διάμεση, η οπίσθια και η πανραγοειδίτιδα απαιτούν συνηθέστερα τοπική και συστηματική θεραπεία [43]. Εάν μία ραγοειδίτιδα σχετίζεται με μία συστηματική νόσο, τότε η θεραπεία της τελευταίας είναι πιθανό να βελτιώσει τη ραγοειδίτιδα, τονίζοντας την ανάγκη συνεργασίας μεταξύ των οφθαλμιάτρων και των άλλων ειδικοτήτων [12, 21].

Μη λοιμώδης πρόσθια ραγοειδίτιδα

Φαρμακευτική αγωγή με ενστάλαξη τοπικών κορτικοστεροειδών, όπως η δεξαμεθαζόνη 0,1% ή η πρεδνιζολόνη 1% (αρχικά ακόμη και ανά μία ώρα), με σταδιακή μείωση εντός των επόμενων εβδομάδων ή μηνών αναλόγως της βαρύτητας των συμπτωμάτων. Τα μυδριατικά κολλύρια (π.χ. Cyclopentolate 1% ή Atropine 1%, τρεις φορές την ημέρα) χρησιμοποιούνται για τη μείωση του κινδύνου σχηματισμού οπίσθιων συνεχειών. Εάν η φλεγμονή είναι ιδιαίτερα έντονη, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ένεσης κορτιζόνης υπό τον επιπεφυκότα ή μια σύντομη αγωγή με λήψη κορτιζόνης από το στόμα [1]. Στις πιο επίμονες περιπτώσεις, όπου συνήθως συνυπάρχει και συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα, χορηγείται και συστηματική ανοσοκατασταλτική/ανοσοτροποποιητική αγωγή.

Μη λοιμώδης διάμεση, οπίσθια ραγοειδίτιδα ή πανραγοειδίτιδα

Τα συστηματικά κορτικοστεροειδή αποτελούν συνήθως θεραπεία πρώτης γραμμής (π.χ. ενδοφλέβια μεθυλπρεδνιζολόνη ή πρεδνιζολόνη από του στόματος). Οι παρενέργειες της χορήγησης των συστηματικών κορτικοστεροειδών, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις, μπορούν να μειωθούν μέσω δόσης συντήρησης μικρότερης από 7,5 mg/ημέρα πρεδνιζολόνης. Σε περιπτώσεις μη ικανοποιητικού περιορισμού της φλεγμονής, υποδηλώνεται η ανάγκη για κάποια εναλλακτική ή επιπρόσθετη θεραπεία όπως η εισαγωγή ενός δεύτερου ανοσοκατασταλτικού (συνήθως μυκοφαινολική μοφετίλη, μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη-A, κυκλοφωσφαμίδη ή tacrolimus) ή πρόσθετες τοπικές θεραπείες. Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια, η χρήση βιολογικών παραγόντων (π.χ. adalimumab ή infliximab) [44-46] φαίνεται να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική και χρησιμοποιείται συνήθως ως θεραπεία τρίτης γραμμής, αν και πρόσφατα χρησιμοποιούνται σε πολλές μη λοιμώδεις ραγοειδίτιδες και ως πρώτη πλέον γραμμής θεραπεία.

Πέρα από την τοπική αγωγή με ενστάλαξη στεροειδών και μυδριατικών, η τοπική θεραπεία εφαρμόζεται και υπό μορφή ενδοϋαλοειδικών ενθεμάτων κορτικοστεροειδών. Για παράδειγμα, ένα εμφύτευμα δεξαμεθαζόνης 700 µg, που εισάγεται με ειδικό μηχανισμό μέσω της pars plana στην υαλοειδική κοιλότητα, μπορεί να διαρκέσει έως και 6 μήνες και διαθέτει έγκριση (εμπορική ονομασία OZURDEX®) για τη θεραπεία της μη λοιμώδους ραγοειδίτιδας που επηρεάζει το οπίσθιο τμήμα του οφθαλμού. Αυτά τα φάρμακα είναι αποτελεσματικά, αλλά έχουν σημαντικά ποσοστά αύξησης της ενδοφθάλμιας πίεσης και καταρρακτογένεσης. Παρά τους περιορισμούς αυτούς, είναι πολύ χρήσιμα ιδιαίτερα στη θεραπεία ετερόπλευρης ή ασύμμετρης προσβολής, μετριάζοντας το επίπεδο συστηματικής ανοσοκαταστολής που απαιτείται [1].

Λοιμώδης ραγοειδίτιδα

Η αναγνώριση του λοιμώδους/μολυσματικού αιτίου μίας ραγοειδίτιδας θα κατευθύνει την χορήγηση της κατάλληλης αντιμικροβιακής θεραπείας βάσει των κατευθυντήριων διεθνών ή/και τοπικών οδηγιών (guidelines), και, σε ορισμένες περιπτώσεις, θα πρέπει να γίνεται σε συνεννόηση με έναν μικροβιολόγο ή λοιμωξιολόγο. Αξίζει να σημειωθεί ότι η πρόσθετη θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί μερικές φορές να είναι απαραίτητη για τον έλεγχο της φλεγμονής και τη μείωση των δευτερογενών βλαβών.

Παρακολούθηση (follow-up) του ασθενούς

Η τακτική παρακολούθηση ενός ασθενούς με ραγοειδίτιδα παίζει καθοριστικό ρόλο, ιδιαίτερα στην πρώτη πενταετία μετά το πρώτο επεισόδιο ραγοειδίτιδας. Η εξέλιξη των εργαστηριακών εξετάσεων έχει επιτρέψει να κατανοήσουμε σε μεγαλύτερο βάθος τους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της ραγοειδίτιδας, των επιπλοκών της νόσου, αλλά και τον ρόλο των θεραπευτικών μέσων (ιδιαίτερα της ανοσοτροποποιητικής θεραπείας). Επιπλέον, οι ειδικοί βιοδείκτες έχουν συμβάλει στη δυνατότητα ακριβέστερων διαγνώσεων, με τη βοήθεια ορολογικών εξετάσεων και μοριακών τεχνικών για την μελέτη των ενδοφθάλμιων υγρών. Αυτοί οι βιοδείκτες σε συνδυασμό με τους βιοδείκτες, που προκύπτουν από την ανάλυση και μελέτη των ευρημάτων των απεικονιστικών εξετάσεων, είναι επίσης χρήσιμοι για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στις θεραπείες καθώς και της πρόγνωσης στην έκβαση της νόσου. Εκτός αυτών, η ταυτοποίηση των πιθανών παθογόνων σε συγκεκριμένα σύνδρομα ραγοειδίτιδας θα αυξηθεί με τη χρήση εξεζητημένων μικροβιακών γενετικών εξετάσεων. Τέλος, η καλύτερη κατανόηση της παθογένειας των ασθενειών θα επιτρέψει την ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών και κατ' επέκταση την καλύτερη πρόγνωση και ποιότητα ζωής των ασθενών με ραγοειδίτιδα [47].

Σκοπός

Σκοπός της μελέτης είναι να απαντήσει σε συγκεκριμένα ερωτήματα, χρησιμοποιώντας δεδομένα από την μεγαλύτερη καταγραφή ασθενών με ραγοειδίτιδα στην Ελλάδα, σχετικά με:

- 1) Τη βελτιστοποίηση της αντιμετώπισης των ραγοειδίτιδων εφαρμόζοντας την εμπειρία και γνώση που προκύπτει από την ανάλυση των δεδομένων.
- 2) Το ρόλο της ολιστικής προσέγγισης του ραγοειδικού ασθενούς και της κρισιμότητας της σωστής διαφοροδιαγνωστικής προσέγγισης για τον εντοπισμό των πιθανών αιτιολογικών παραγόντων.
- 3) Την χρησιμότητα των διαφόρων εργαστηριακών και απεικονιστικών (ιδίως των οφθαλμολογικών) εξετάσεων στη διαφοροδιάγνωση και εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου σύμφωνα με τα δεδομένα που προκύπτουν από τα στοιχεία ασθενών με ραγοειδίτιδα σε ένα τριτοβάθμιο ακαδημαϊκό κέντρο αναφοράς για τις παθήσεις αυτές. Στο σημείο, αυτό η ανάλυση των ευρημάτων από τις παραπάνω εξετάσεις θα κατευθυνθεί και προς την αποκάλυψη βιοδεικτών (biomarkers) και προγνωστικών παραγόντων, που έχουν σχέση τόσο με την αιτιολογική διάγνωση όσο και με την έκβαση της ραγοειδίτιδας.
- 4) Την καταγραφή και τη συχνότητα των αιτίων (και τις διαχρονικές μεταβολές της συχνότητας, καθώς και την κατανόηση των μεταβολών αυτών) που σχετίζονται με τις ραγοειδίτιδες.
- 5) Την περιγραφή του επιδημιολογικού προφίλ των ασθενών της μελέτης (π.χ. φύλο, φυλή, εθνικότητα, ηλικία, τόπος διαμονής) και κατά πόσον το προφίλ αυτό διευκολύνει τον διαφοροδιαγνωστικό προσανατολισμό.
- 6) Την δημιουργία διαγνωστικών αλγορίθμων με βάση το σκεπτικό των παραγράφων 2, 3, 4, 5.
- 7) Την κατάδειξη της συμβολής της έγκαιρης και κατάλληλης θεραπείας, και ειδικότερα των νέων θεραπειών (συμπεριλαμβανομένων και των χειρουργικών), αλλά και τη διερεύνηση και άλλων παραμέτρων, που οδηγούν σε μια συνεχώς

βελτιούμενη αντιμετώπιση των ραγοειδίτιδων. Έτσι, καθίσταται εφικτή η δημιουργία θεραπευτικών αλγορίθμων, ώστε να επιτευχθεί η ελαχιστοποίηση των αθροιστικών καταστροφών που σχετίζονται με σοβαρές επιπλοκές της ενδοφθάλμιας φλεγμονής.

- 8) Την τελική έκβαση και κυρίως την αξιολόγηση του επιπέδου έκβασης: έλεγχος φλεγμονής, επιτυχής θεραπεία ή μακροχρόνια ύφεση νόσου, λειτουργικότητα και ανατομική ακεραιότητα του οφθαλμού. Απώτερος στόχος είναι η δημιουργία κατευθυντήριων οδηγιών (guidelines) για την επίτευξη της βέλτιστης έκβασης στους ασθενείς με ραγοειδίτιδα.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Υλικό και μέθοδοι

Η παρούσα διδακτορική διατριβή αφορά μια μεγάλου χρονικού εύρους μελέτη παρατήρησης (30 έτη, από το 1991 έως και το 2020) η οποία διεξήχθη στο Τμήμα Οφθαλμικών Φλεγμονών και Λοιμώξεων της Οφθαλμολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, δίνοντας την δυνατότητα ανάλυσης των δεδομένων ενός εξαιρετικά μεγάλου αριθμού ασθενών, ώστε τα αποτελέσματα που θα προκύψουν να είναι ιδιαίτερα αξιόπιστα και χρήσιμα στην αντιμετώπιση των ραγοειδιτίδων.

Το Τμήμα Οφθαλμικών Φλεγμονών και Λοιμώξεων δέχεται κυρίως περιστατικά από όλο το νομό Ιωαννίνων και την υπόλοιπη Ήπειρο (Θεσπρωτία, Άρτα, Πρέβεζα), την Αιτωλοακαρνανία, τη Δυτική Μακεδονία, και τα Επτάνησα (πρωτίστως Κέρκυρα και Λευκάδα). Λόγω του εξειδικευμένου αντικείμενου, το Τμήμα δέχεται επίσης, ασθενείς από ολόκληρη την Ελλάδα, την Κύπρο και την Αλβανία. Πρόκειται για την μεγαλύτερη μελέτη που αφορά στην ανάλυση των ραγοειδιτίδων στον Ελλαδικό χώρο σε ένα από τα μεγαλύτερα δημόσια κέντρα της χώρας, και μία από τις μεγαλύτερες μελέτες παγκοσμίως.

Τα δεδομένα που αναλύθηκαν προέρχονται από τα στοιχεία των ασθενών που ήδη υπάρχουν σε αρχειακό υλικό καθώς και αυτών που συμπεριλήφθηκαν έως το τέλος του έτους 2020 με παρακολούθηση έως και το πρώτο εξάμηνο του 2021.

Ο στόχος ήταν η καταγραφή των ποσοστών της διαγνωστικής προσέγγισης των αιτίων των διαφόρων ραγοειδιτίδων, οι διαγνωστικές διαδικασίες, οι θεραπευτικές προσεγγίσεις της φλεγμονής, οι επιπλοκές των ραγοειδιτίδων και η αντιμετώπισή τους, καθώς και οι παράμετροι που οδήγησαν σε αποτυχία της θεραπείας, αλλά και οι παράμετροι που οδήγησαν στην βελτίωση της αντιμετώπισης των ραγοειδιτίδων.

Ιδιαίτερο βάρος δόθηκε στην εκτίμηση της διαγνωστικής συμβολής των εργαστηριακών εξετάσεων (σε σχέση και με τις νεότερες εφαρμογές με έμφαση στις εργαστηριακές αναλύσεις των ενδοφθalmίων υγρών), τις οφθαλμολογικές απεικονιστικές εξετάσεις (όπως η φλουοροαγγειογραφία, η αγγειογραφία με πράσινο της ινδοκυανίνης, η φασματική οπτική τομογραφία συνοχής, η υπερηχογραφία του οφθαλμού, οι ηλεκτροφυσιολογικές εξετάσεις, η ανάλυση της φωτογραφίας του προσθίου και οπισθίου ημιμορίου, ο αυτοφθορισμός του βυθού του οφθαλμού), καθώς και τις μη οφθαλμολογικές απεικονιστικές εξετάσεις που αφορούν την εσωτερική παθολογία [όπως ακτινογραφία και αξονική τομογραφία θώρακα (κυρίως η HRCT–High Resolution Computed Tomography), μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging – MRI) εγκεφάλου-κόγχων, καθώς και μαγνητική τομογραφία και ακτινογραφίες του μυοσκελετικού συστήματος].

Επίσης μελετήθηκε ο ρόλος της εξέλιξης των θεραπευτικών στρατηγικών στην βελτίωση της έκβασης της ραγοειδίτιδας και πώς αυτή παρατηρήθηκε σε διάφορα χρονικά διαστήματα (ανά 5ετία), καθώς και ο βαθμός συμβολής άλλων ειδικοτήτων στην αντιμετώπιση των ραγοειδίτιδων, αλλά και ο βαθμός συμβολής της οφθαλμολογικής διερεύνησης στη διάγνωση μη διαγνωσθέντων ακόμη υποκείμενων συστηματικών νοσημάτων κατά την εμφάνιση της ραγοειδίτιδας.

Επιπρόσθετα, εκτιμήθηκε με βάση την ανάλυση των δεδομένων των ασθενών με ραγοειδίτιδα η επίδραση του αιτίου ή/και της σοβαρότητας της ραγοειδίτιδας, της καθυστέρησης στη διάγνωση ή την εφαρμογή της κατάλληλης θεραπείας, καθώς και της συμμόρφωσης του ασθενούς στην τελική έκβαση της ραγοειδίτιδας.

Τέλος, έγινε εκτίμηση του βαθμού και του τρόπου συμβολής της εμπειρίας ενός τριτοβάθμιου ακαδημαϊκού κέντρου αναφοράς στην έκβαση και την βελτιστοποίηση των διαγνωστικών και θεραπευτικών προσεγγίσεων της ραγοειδίτιδας.

Καταγραφή περιστατικών

Η καταγραφή στηρίχθηκε στο αρχειακό υλικό των φακέλων των ασθενών με ραγοειδίτιδα για την τριακονταετία 1991-2020, όπου υπήρχαν στοιχεία τα οποία ταξινομήθηκαν και αναλύθηκαν. Πιο συγκεκριμένα μελετήθηκαν:

- Τα επιδημιολογικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών: φύλο, ηλικία, εθνικότητα, φυλή, τόπος καταγωγής και διαμονής, κοινωνικό και ταξιδιωτικό ιστορικό, και επάγγελμα.
- Τα ευρήματα της οφθαλμολογικής εξέτασης: οπτική οξύτητα, εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία, τονομέτρηση, βυθοσκόπηση.
- Ιστορικό οφθαλμολογικών παθήσεων.
- Ευρήματα από την κλινική εξέταση των συστημάτων, συνοδά συμπτώματα και σημεία. Ιστορικό παθήσεων άλλων οργάνων.
- Τα ευρήματα των εργαστηριακών εξετάσεων που έγιναν για τη μελέτη των ραγοειδίτιδων.
- Θεραπεία που χορηγήθηκε: τοπική αγωγή, συστηματική αγωγή ή συνδυασμός τους. Χειρουργική θεραπεία.
- Πορεία της νόσου: ίαση, υποτροπές, επιπλοκές.

Ως εκ τούτου, η ανάλυση των καταγεγραμμένων στοιχείων στόχευσε:

- Στην ταξινόμηση των ραγοειδίτιδων ως λοιμώδεις, μη λοιμώδεις και σύνδρομα μεταμφίεσης, στηριζόμενη στην διεθνή κλασσική βιβλιογραφία συμπεριλαμβανομένης της SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature) Group Study, της IUSG (International Uveitis Study Group) και των κατευθυντήριων οδηγιών της IOIS (International Ocular Inflammation Society). Για την βέλτιστη ταξινόμηση των περιστατικών βάσει του αιτιολογικού παράγοντα χρησιμοποιήθηκαν δύο διαφορετικοί τύποι ταξινόμησης με απώτερο σκοπό την συγκεκριμένη και σαφή ταξινόμηση των διαφόρων παθολογικών οντοτήτων που σχετίζονται με την εμφάνιση ραγοειδίτιδας. Ο πρώτος τύπος, ο οποίος θα ορίζεται στο κείμενο ως **ταξινόμηση Α**, βασίζεται στις οδηγίες της International Ocular Inflammation Society (IOIS) και την προσέγγιση των Foster & Vitale [48]. Από την άλλη πλευρά, η **ταξινόμηση Β** ακολουθεί τις οδηγίες του SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature) Group, του International Uveitis Study Group (IUSG) και την προσέγγιση του A. Brézin [49]. Με βάση την ταξινόμηση Α, η αιτιολογική ταξινόμηση των ραγοειδίτιδων περιλαμβάνει τις λοιμώδεις ραγοειδίτιδες (όπως βακτηριακές, παρασιτικές, ιογενείς), τις μη λοιμώδεις [με γνωστή συστηματική συσχέτιση (συμπεριλαμβανομένων των ραγοειδίτιδων που σχετίζονται με νοσήματα των ενδοκρινών αδένων και τις αντιδραστικές ραγοειδίτιδες, π.χ. σε έδαφος παραρρινοκολπίτιδας ή εντερίτιδας) ή χωρίς γνωστή συστηματική συσχέτιση] και τα σύνδρομα μεταμφίεσης [κακοήθη νοσήματα (π.χ. ενδοφθάλμιο λέμφωμα ή μεταστατική νόσος), μετεγχειρητικές ενδοφθαλμίτιδες όψιμης εμφάνισης, ενδογενείς ενδοφθαλμίτιδες, μη κακοήθη-μη λοιμώδη νοσήματα (π.χ. ρηγματογενής αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς ή μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια)]. Αντίστοιχα, η ταξινόμηση Β κατηγοριοποιεί τις ραγοειδίτιδες σε τρεις διακριτές κατηγορίες: τις λοιμώδεις και μη λοιμώδεις ραγοειδίτιδες, και τα σύνδρομα μεταμφίεσης. Η βασική διαφορά σε σχέση με την ταξινόμηση Α, έγκειται στο ότι στην δεύτερη (Β), οι χρόνιες μετεγχειρητικές ενδοφθαλμίτιδες και οι ενδογενείς ενδοφθαλμίτιδες εντάσσονται στα λοιμώδη αίτια των ραγοειδίτιδων και όχι στα σύνδρομα μεταμφίεσης. Ακόμα και στο κλασσικό σύγγραμμα των Nussenblatt & Whitcup [50] δεν υπάρχει σαφής θέση για το που ανήκουν αυτές οι ενδοφθαλμίτιδες. Στην συγκεκριμένη μελέτη, προτιμήθηκε η ταξινόμηση που ανωτέρω ορίζεται ως **ταξινόμηση Α**.

- Στη διάκριση των λοιμωδών ραγοειδίτιδων σε σχέση με το αίτιο και την καταγραφή όλων των αιτίων, καθώς και τη συχνότητά τους συνολικά και ανά πενταετία.
- Στη διάκριση των μη λοιμωδών ραγοειδίτιδων σε αυτές με γνωστή συστηματική συσχετιζόμενη νόσο και σε αυτές χωρίς γνωστή συστηματική συσχετιζόμενη νόσο (αρχικά ή και κατά την περίοδο παρακολούθησης), και την ποσοτικοποίησή τους. Η μη κατάδειξη, τελικά, αιτίου κατέταξε τα περιστατικά αυτά στην κατηγορία των ραγοειδίτιδων που χαρακτηρίζονται ως ιδιοπαθείς.
- Στην καταγραφή των συνδρόμων μεταμφίεσης και την διαφοροδιαγνωστική τους προσέγγιση.
- Στην ανατομική ταξινόμηση (πρόσθια, διάμεση, οπίσθια και πανραγοειδίτιδα) των περιπτώσεων με ραγοειδίτιδα για το χρονικό διάστημα της μελέτης σε σχέση με:
 - τη διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση
 - τη θεραπεία
 - την έκβαση της ραγοειδίτιδας
- Στον ανά πενταετία αριθμό ασθενών με ραγοειδίτιδα (για πρώτη φορά εξεταζόμενους) από το 1991-2020.
- Στην κατάδειξη του ποσοστού με αδυναμία διάγνωσης της ραγοειδίτιδας ανά πενταετία την ίδια πάντα περίοδο.
- Στην κατάδειξη του ποσοστού των ασθενών με επιβεβαιωμένη διάγνωση του αιτίου των ραγοειδίτιδων κατά τον αρχικό έλεγχο, εντός του έτους, εντός της τριετίας και στην πενταετία κατά την διάρκεια της παρακολούθησης.
- Στην περιγραφή του ρόλου της συμμόρφωσης του ασθενούς στην έκβαση της ραγοειδίτιδας.
- Στην καταγραφή των επιπλοκών των ραγοειδίτιδων σε σχέση με:
 - το αίτιο της ραγοειδίτιδας
 - τη βαρύτητα και τη διάρκεια της φλεγμονής
 - την έγκαιρη προσέλευση του ασθενούς
 - την έγκαιρη διάγνωση και την κατάδειξη της συμβολής νεότερων διαγνωστικών τεχνικών
 - την έγκαιρη εφαρμογή της κατάλληλης θεραπευτικής-χειρουργικής αντιμετώπισης και την κατάδειξη της συμβολής νεότερων θεραπευτικών πρωτοκόλλων και τεχνικών

- Στην καταγραφή του ποσοστού των περιπτώσεων με ευνοϊκή έκβαση της ραγοειδίτιδας ανά πενταετία. Ως ευνοϊκή (ή επιτυχής) έκβαση θεωρήθηκε η οπτική οξύτητα και στους δύο οφθαλμούς τουλάχιστον 3/10 και άνω, η μακροχρόνια ύφεση της νόσου για τουλάχιστον 5 έτη, ο έλεγχος της φλεγμονής [απουσία φλεγμονής ή υποκλινική αντίδραση(για το υδατοειδές K: 0,5+, Tyndall: ίχνη και στο υαλοειδές: ίχνη)] και η μακροχρόνια απουσία φλεγμονής μετά το πέρας της θεραπείας (ίαση).

Η παραπάνω ανάλυση στοχεύει στη δημιουργία διαγνωστικών και θεραπευτικών αλγορίθμων ως αποτέλεσμα της εμπειρίας του συγκεκριμένου ακαδημαϊκού κέντρου αναφοράς.

Προστασία των ασθενών και του ιατρικού απορρήτου

Η καταγραφή των παραπάνω στοιχείων και πληροφοριών θα είναι διαθέσιμη μόνο στους εμπλεκόμενους στη μελέτη για την διατήρηση της ανωνυμίας και του ιατρικού απορρήτου των ασθενών. Αξίζει να σημειωθεί πως για την καταγραφή των ασθενών στην μελέτη δεν απαιτείται φόρμα έγγραφης συγκατάθεσης ασθενούς, καθώς πρόκειται για μελέτη παρατήρησης η οποία δεν περιλαμβάνει κάποια παρέμβαση ή τροποποίηση της θεραπευτικής τους αντιμετώπισης.

Αποτελέσματα

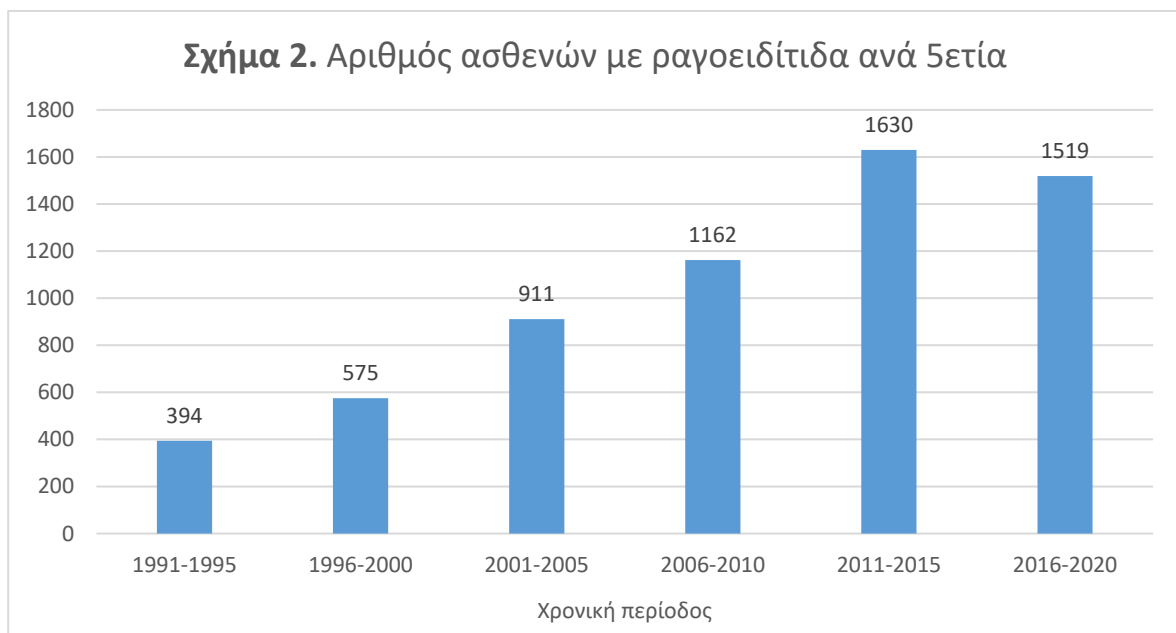
Από την 1^η Ιανουαρίου του 1991 έως τις 31 Δεκεμβρίου του 2020 εξετάσθηκαν στο τμήμα Οφθαλμικών Φλεγμονών και Λοιμώξεων 6191 ραγοειδικοί ασθενείς. Στην μελέτη δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς που είχαν μόνο σκληρίτιδα και όχι ραγοειδίτιδα, καθώς και οι ασθενείς με υποκείμενο συστηματικό νόσημα χωρίς όμως την συμμετοχή των οφθαλμών (π.χ. σαρκοείδωση, νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet κ.α.), οι οποίοι παραπέμφθηκαν για έλεγχο ρουτίνας. Το σύνολο των περιστατικών με ραγοειδίτιδα που εξετάσθηκαν στο Τμήμα περιλαμβάνει ασθενείς οι οποίοι προσήλθαν για την διερεύνηση ενός επεισοδίου ραγοειδίτιδας (σε επείγουσα ή τακτική βάση), ασθενείς με γνωστό συστηματικό νόσημα (σχετιζόμενο με την εμφάνιση οφθαλμικής φλεγμονής), ασθενείς οι οποίοι παραπέμφθηκαν από άλλα κέντρα (δημόσια ή ιδιωτικά) χωρίς γνωστή διάγνωση ή με γνωστή διάγνωση και με σκοπό την παροχή εξειδικευμένων οφθαλμολογικών υπηρεσιών για την περαιτέρω αντιμετώπιση της κατάστασής τους. Από το σύνολο των περιστατικών το μεγαλύτερο ποσοστό αντιμετωπίστηκε εξ' ολοκλήρου (διαγνωστικά και θεραπευτικά) στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων και παραπέμφθηκε στις απαραίτητες ειδικότητες (π.χ. Ρευματολόγοι, Γαστρεντερολόγοι, Παιδίατροι) για την ολιστική διαχείριση της νόσου, όπου αυτό ήταν απαραίτητο. Όπως ήταν αναμενόμενο, ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών μετά την ολοκλήρωση του απαραίτητου ελέγχου, διαγνωστικών εξετάσεων και θεραπευτικών πράξεων επέστρεψε για μακροπρόθεσμη παρακολούθηση στο κέντρο από το οποίο παραπέμφθηκε ή επέστρεψε στην περιοχή (πόλη ή χώρα) προέλευσης. Φυσικά, όταν αυτό κρίθηκε αναγκαίο, κάποιοι από τους ασθενείς αυτούς επανήλθαν στο τμήμα με σκοπό την διενέργεια επαναληπτικών ή νέων εξετάσεων, καθώς και άλλων ιατρικών πράξεων, όπως για παράδειγμα την χειρουργική αντιμετώπιση των επιπλοκών της ραγοειδίτιδας που περιγράφονται στη συνέχεια. Από το σύνολο των περιστατικών που μελετήθηκαν, στα 5673 ο χρόνος παρακολούθησης διακυμάνθηκε από 6 μήνες έως 18 έτη, ενώ στα 518 (περίπου 8.4%) λιγότερο από 6 μήνες. Στο σύνολο των 6191 περιστατικών ο μέσος όρος \pm SD ήταν 5.3 ± 2.5 έτη. Ο **πίνακας 8** συνοψίζει την προέλευση των περιστατικών ανά γεωγραφική περιοχή, τονίζοντας την ευρεία προσέλευση περιστατικών από διάφορες περιοχές. Αν και το μεγαλύτερο μέρος των ασθενών προέρχεται από τα Ιωάννινα (2400 περιστατικά) και την υπόλοιπη Ήπειρο (1031 περιστατικά), διαφαίνεται ότι ένας σημαντικός αριθμός ασθενών προέρχεται από άλλες περιοχές της Ελλάδας (Βόρεια Ελλάδα, Δυτική Ελλάδα, Κεντρική και Στερεά Ελλάδα, Πελοπόννησος και Ιόνια νησιά). Όσον αφορά τις περιοχές εκτός συνόρων διαπιστώνεται ότι ένας σημαντικός αριθμός ασθενών (385) είναι από την Αλβανία, ενώ ένας συγκριτικά

μικρότερος αριθμός περιστατικών με ραγοειδίτιδα προέρχεται από την Κύπρο και την υπόλοιπη Ευρώπη, την Ασία, τη Λατινική Αμερική, την Αφρική και τη Δημοκρατία της Βόρειας Μακεδονίας.

Πίνακας 8. Αριθμός ασθενών που προσήλθαν στο τμήμα Οφθαλμικών Φλεγμονών και Λοιμώξεων ανά γεωγραφική περιοχή.	
Περιοχή	Αριθμός ασθενών
Περιφερειακή Ενότητα Ιωαννίνων	2400
Υπόλοιπη Ήπειρος	1031
Κέρκυρα	392
Λευκάδα	120
Αιτωλοακαρνανία	313
ΒΔ και Κ. Μακεδονία	424
Α. Μακεδονία και Θράκη	199
Θεσσαλία	140
Αττική	201
Πελοπόννησος	30
Λοιπή Ελλάδα	489
Κύπρος	24
Αλβανία	385
Ασία	11 (Ινδία-Πακιστάν: 8, Μέση Ανατολή: 2, Α. Ασία: 1)
Λατινική Αμερική	2 (Βραζιλία)
Αφρική	2 (Σουδάν: 1, Αίγυπτος: 1)
Δημοκρατία της Βόρειας Μακεδονίας (Σκόπια)	2
Ευρώπη	26 (Τουρίστες, εγκατεστημένοι για επαγγελματικούς λόγους ή μετανάστες)
Σύνολο ασθενών	6191
Σημειώσεις	
Η περιοχή των Ιωαννίνων και η υπόλοιπη Ήπειρος, η Κέρκυρα, η Λευκάδα και η Αιτωλοακαρνανία ορίζονται ως περιοχή Α της ελληνικής επικράτειας και οι υπόλοιπες περιοχές της ελληνικής επικράτειας ως περιοχή Β .	

Από τις 6191 περιπτώσεις, οι 3291 αφορούσαν ασθενείς γένους θηλυκού (Θ) και οι 2900 άρρενες ασθενείς (Α) (Θ:Α = 1.13:1). Οι 5950 ήταν ενήλικες (ηλικία ≥ 18 ετών) και συγκεκριμένα 3175 γυναίκες (Γ), ενώ άνδρες (Α) ήταν οι 2775 περιπτώσεις (Γ:Α = 1.14:1). Τα παιδιά με ραγοειδίτιδα ήταν 241 (Α=125 και Θ=116, Α:Θ=1.07:1). Το ηλικιακό φάσμα στο σύνολο των περιπτώσεων εκτεινόταν από 1 ημέρα έως 88 έτη ($\bar{x} \pm SD = 40.6 \pm 19.1$ έτη).

Στο **σχήμα 2** απεικονίζεται ο αριθμός των ασθενών με ραγοειδίτιδα ανά πενταετία, αναδεικνύοντας την σταδιακή αύξηση των περιστατικών κατά τη διάρκεια του μελετώμενου χρονικού διαστήματος. Όπως φαίνεται, ο αριθμός των ραγοειδικών ασθενών την πενταετία 1991-1995 ήταν 394 και ακολούθησε μια σημαντική εκθετική αύξηση έως την πενταετία 2011-2015 φτάνοντας τα 1630 περιστατικά. Την πενταετία 2016-2020 ο αριθμός των ασθενών μειώθηκε στους 1519, γεγονός που φαίνεται να συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με την πανδημία Covid-19 που οδήγησε προφανώς στον περιορισμό των εξεταζόμενων ασθενών σε τακτική βάση, καθώς και τον αριθμό των παραπομπών και των μετακινήσεων από άλλες περιοχές. Συγκεκριμένα, το 2020 εξετάστηκαν μόνο 215 ασθενείς.



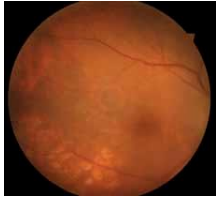


Ο **πίνακας 9** παρουσιάζει την αιτιολογική ταξινόμηση και τον αριθμό των περιστατικών που εξετάστηκαν στο Τμήμα Οφθαλμικών Φλεγμονών και Λοιμώξεων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων με βάση και τους δύο τρόπους ταξινόμησης (**A** και **B**) (βλ. Υλικό και Μέθοδοι) για την χρονική περίοδο 1991-2020. Με έναν συνολικό αριθμό 6191 περιστατικών με ραγοειδίτιδα στην ταξινόμηση A ο αριθμός των λοιμωδών ραγοειδιδίων ανέρχεται σε 1925, των μη λοιμωδών σε 4125 και τα σύνδρομα

μεταμφίεσης σε 141. Από την άλλη πλευρά, στην ταξινόμηση B, οι μη λοιμώδεις ραγοειδίτιδες είναι επίσης 4125, αλλά οι λοιμώδεις φτάνουν τις 1991, ενώ τα σύνδρομα μεταμφίεσης δεν ξεπερνούν τα 75 περιστατικά. Όσον αφορά την αναλογία μεταξύ λοιμωδών και μη λοιμωδών αιτιών, εξαιρώντας τα σύνδρομα μεταμφίεσης, στην ταξινόμηση A το 31.8% αντιστοιχεί στα λοιμώδη αίτια και το 68.2% στα μη λοιμώδη. Αντιστοίχως, βάσει της ταξινόμησης B, τα λοιμώδη αίτια αντιστοιχούν στο 32.6%, ενώ τα μη λοιμώδη στο 67.5%. Διαπιστώνεται, λοιπόν, ότι μεταξύ των δύο τύπων ταξινόμησης δεν υπάρχουν ουσιωδώς μεγάλες διαφορές, και η διάκριση αυτή σχετίζεται περισσότερο με την περιγραφή και την ταξινόμηση δύο συγκεκριμένων νοσολογικών οντοτήτων, της χρόνιας μετεγχειρητικής ενδοφθαλμίτιδας και της ενδογενούς ενδοφθαλμίτιδας. Οι μετατραυματικές βακτηριακές και μυκητιακές ενδοφθαλμίτιδες, καθώς και οι οξείες μετεγχειρητικές σηπτικές ενδοφθαλμίτιδες δεν περιλήφθηκαν ποτέ στις ραγοειδίτιδες στο κέντρο μας γιατί αφορούν μία συγκεκριμένη κατηγορία που ως σηπτικές διαφοροποιούνται σαφώς παθογενετικά από τις υπόλοιπες λοιμώδεις ραγοειδίτιδες. Από το σημείο αυτό και μετά θα χρησιμοποιείται αποκλειστικά η **ταξινόμηση A**. Όπως περιγράφεται και ακολούθως, η ορθή και ακριβής αιτιολογική και ανατομική ταξινόμηση των ραγοειδίτιδων συμβάλλει καθοριστικά τόσο στην διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση της οφθαλμικής παθολογίας, όσο και στην καλύτερη κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών και της πορείας της νόσου, αλλά και τις θεραπευτικές προσεγγίσεις.

Τα αίτια των λοιμωδών ραγοειδίτιδων, με βάση την ταξινόμηση A και B, συνοψίζονται στον **πίνακα 11** και περιγράφονται πιο αναλυτικά στον **πίνακα 12**, όπου και καταγράφεται ο συνολικός αριθμός των ασθενών (συμπεριλαμβανομένων και των παιδιών) για κάθε νοσολογική οντότητα/αίτιο ξεχωριστά. Στον **πίνακα 11** φαίνεται πως οι ιοί αποτελούν την 1^η αιτία λοιμώδους ραγοειδίτιδας και στις δύο ταξινομήσεις ακολουθούμενοι κατά σειρά από τα παράσιτα, τα βακτήρια και τους μύκητες.

Στην μελέτη μας, όσον αφορά την ανατομική ταξινόμηση των ραγοειδίτιδων σε πρόσθιες, διάμεσες, οπίσθιες και πανραγοειδίτιδες, περιγράφεται και συνοψίζεται στους **πίνακες 19** και **20**, καθώς και στα **σχήματα 6-9** για κάθε νοσολογική οντότητα ξεχωριστά.

Πίνακας 9. Αιτιολογική ταξινόμηση των ραγοειδικών ασθενών του τμήματος Οφθαλμικών Φλεγμονών και Λοιμώξεων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων			
	Ταξινόμηση Α		Ταξινόμηση Β
Λοιμώδεις	1925		1991
Μη λοιμώδεις	4125		4125
Σύνδρομο μεταμφίεσης	141		75
Σύνολο	6191		6191

Από την μελέτη των αρχείων η κατανομή των διαφόρων κατηγοριών (λοιμώδεις, μη λοιμώδεις κλπ.) των ραγοειδιτίδων σε σχέση με το φύλο και την ηλικία παρουσιάζεται στον **πίνακα 10**.

Πίνακας 10. Συσχέτιση ραγοειδιτίδων με ηλικία και φύλο		
Νόσος	Εύρος ηλικίας	Φύλο
Λοιμώδεις ραγοειδιτίδες	Μεγάλο εύρος	A : Γ = 1.8 : 1
Γνωστή συστηματική συσχέτιση* ή διακριτή οντότητα**	92% ≤ 55 ετών	A : Γ = 1 : 1.2
Μη γνωστή συστηματική συσχέτιση	95% ≤ 60 ετών	A : Γ = 1 : 1.7
Σύνδρομα μεταμφίεσης	83% ≥ 58 ετών	A : Γ = 1 : 1.1
*Συνήθως αυτοάνοσα νοσήματα **Η διακριτή οντότητα αφορά σε ραγοειδιτίδες με συγκεκριμένη κλινική εμφάνιση (π.χ. Σύνδρομα Λευκών Κηλίδων)		

Σε αυτό το σημείο, υπενθυμίζεται ότι για την ανάλυση και παρουσίαση των δεδομένων θα χρησιμοποιείται η **ταξινόμηση A**. Στη συνέχεια αναλύονται και παρατίθενται σε πίνακες τα αίτια των λοιμωδών και μη λοιμωδών ραγοειδιτίδων, καθώς και των συνδρόμων μεταμφίεσης (**πίνακες 12-18**).

Πίνακας 11. Λοιμώδεις ραγοειδιτίδες		
	Ταξινόμηση A	Ταξινόμηση B
Βακτήρια	321	373
Ιοί	1162	1162
Παράσιτα	442	442
Μύκητες	-	14
Σύνολο	1925	1991

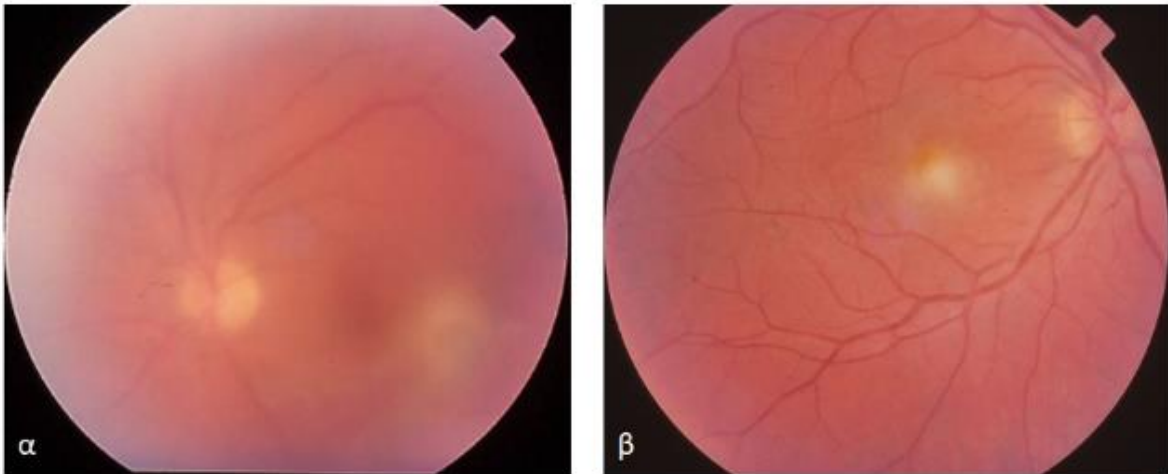
Πίνακας 12. Λοιμώδεις ραγοειδίτιδες		
Νοσολογική οντότητα	Συνολικός αριθμός ασθενών	Παιδιά (ηλικία <18 ετών)
Βακτήρια	321	2
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	170	
<i>Σπειροχαίτες</i>	64 (<i>Treponema pallidum</i> : 23, <i>Leptospira</i> : 30, <i>Borrelia burgdorferi</i> : 11)	
<i>Bartonella</i> spp.	25	
<i>Brucella</i> spp.	56	2
<i>Mycobacterium leprae</i>	1	
<i>Tropheryma whippelii</i>	2	
<i>Rickettsia</i> spp.	2	
Μηνιγγοραγοειδικό σύνδρομο	1	
Παράσιτα	442	8
<i>Toxoplasma gondii</i>	409	5
<i>Toxocara canis</i>	31	3
<i>Dirofilaria</i>	2	
Ιοί	1162	19
Ερπητοϊοί	1003	8
Ερπητική ραγοειδίτιδα	986	8
• HSV-1	654	
• HSV-2	20	
• VZV (HZO)	259	
• CMV	32	
• EBV	21	
Οξεία αμφιβληστροειδική νέκρωση (ARN)*	11	
• HSV-1	5	
• HSV-2	2	
• VZV (HZO)	3	
• CMV	1	

CMV & HIV αμφιβληστροειδίτιδα*	2	
CMV σε ανοσοκατασταλμένους*	4	
<i>Coxsackie viruses</i>	73	3
<i>Echoviruses</i>	38	2
<i>Adenoviruses</i>	5	
HIV αμφιβληστροειδίτιδα	2	
<i>Measles morbillivirus</i> (Ιλαρά)	2	2
<i>Rubella virus</i> (Ερυθρά)	2	2
HAV	3	
HBV	2	
HCV	1	
Ιός κοινής γρίπης	29	5
Υποτιθέμενες ιογενείς	2	
<p>Συνομογραφίες ARN: Acute retinal necrosis, CMV: Cytomegalovirus, EBV: Epstein-Barr virus, HAV: Hepatitis A virus, HBV: Hepatitis B virus, HCV: Hepatitis C virus, HIV: Human immunodeficiency virus, HSV: Herpes Simplex Virus, HZO: Herpes Zoster Ophthalmicus, VZV: Varicella-Zoster virus</p> <p>Παρατηρήσεις *Δεν αναφέρονται στην ερπητική ραγοειδίτιδα, γιατί αποτελούν ιδιαίτερες νοσολογικές οντότητες και προτιμήθηκε η ξεχωριστή καταχώρηση.</p>		

Αξίζει να σημειωθεί ότι στα παιδιά τα συνηθέστερα αίτια λοιμώδους ραγοειδίτιδας αποδίδονται σε ιούς (συνολικά 19 ασθενείς) και παράσιτα (συνολικά 8 ασθενείς).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι ο μεγαλύτερος αριθμός του συνόλου των λοιμωδών ραγοειδίτιδων οφείλεται σε 4 μικροοργανισμούς. Πιο συγκεκριμένα, στον πληθυσμό των ασθενών που μελετήθηκαν, η ερπητική ραγοειδίτιδα αποτελεί το συνηθέστερο αίτιο λοιμώδους ραγοειδίτιδας. Από το σύνολο των ασθενών με ραγοειδίτιδα, το 10.64% (659 ασθενείς) οφείλεται σε HSV-1 και το 4.23% (262 ασθενείς) σε VZV. Κατά σειρά συχνότητας, μετά τους ερπητοϊούς, ακολουθούν η τοξοπλάσμωση [**εικόνα 1**] με 6.6% (409 ασθενείς) και η φυματίωση με 2.74% (170 ασθενείς).

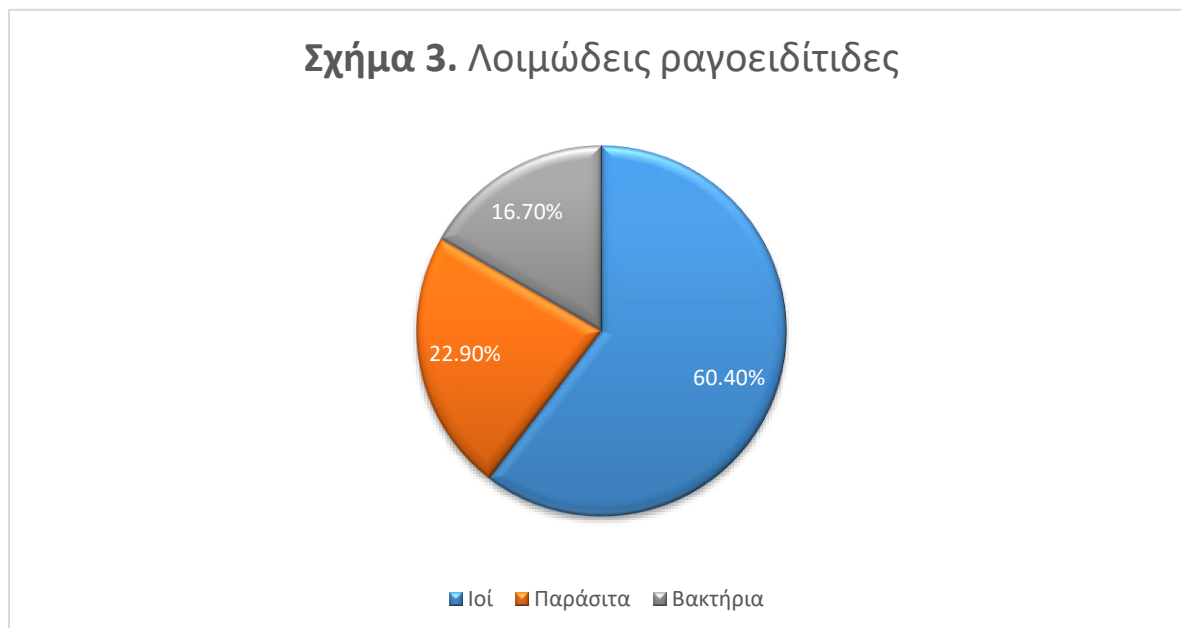
Εικόνα 1.



Παραωχρικές ενεργείς εστίες από **(α)** *Toxoplasma gondii*, IgM (+) και **(β)** *Toxocara canis*, ↑↑ IgG (+) με αρνητικά αντισώματα για *T. gondii*. Στην πρώτη περίπτωση η κλινική διάγνωση είναι προφανής, ενώ στη δεύτερη περίπτωση οι ορολογικές εξετάσεις έδωσαν τη λύση στο διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα.

Πίνακας 13. Κύριες αιτίες λοιμώδους ραγοειδίτιδας	
Αίτιο	Αριθμός ασθενών (ποσοστά επί του συνόλου των ραγοειδίτιδων)
Ερπητική προσβολή	
• HSV-1	659 (10.64%)
• VZV/HZV	262 (4.23%)
<i>Toxoplasma gondii</i>	409 (6.6%)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	170 (2.74%)
Σχόλια	
<p>- Το 24.2% του συνόλου των ραγοειδίτιδων (1500 περιστατικά) οφείλεται σε 4 μικροοργανισμούς.</p> <p>- Στους ραγοειδικούς ασθενείς με HSV-1 και VZV, υπερτασική ραγοειδίτιδα εμφάνισε αντίστοιχα το 87.43% και το 78.64%.</p>	
Συνομογραφίες	
HSV: Herpes Simplex Virus, HZV: Herpes Zoster Virus, VZV: Varicella Zoster Virus	

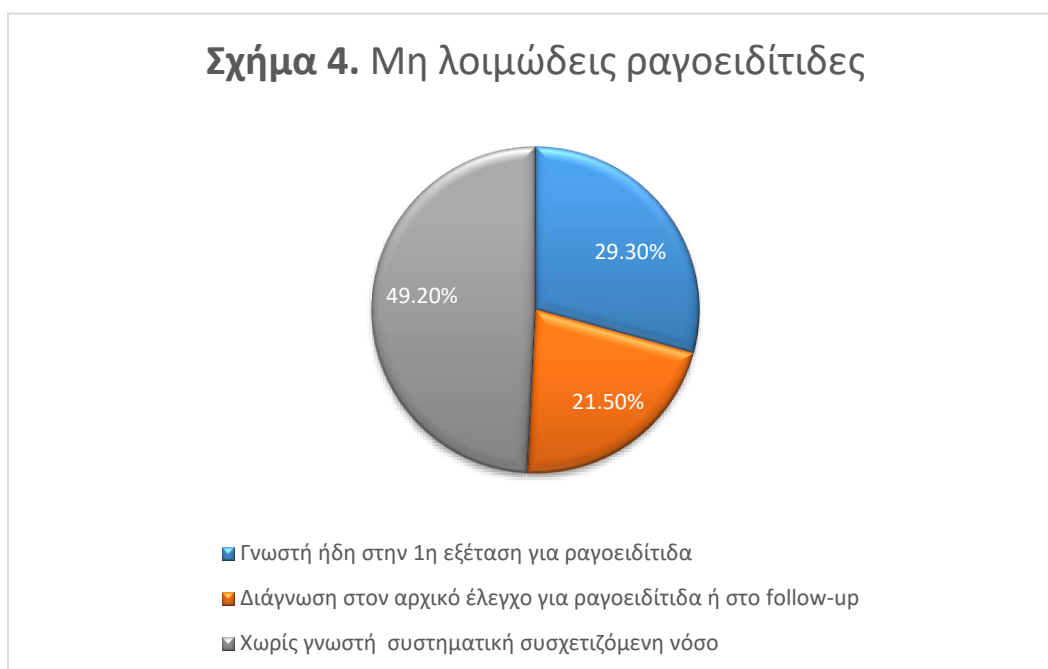
Στο **σχήμα 3** παρουσιάζονται σε μορφή διαγράμματος τα ποσοστά των τριών μεγάλων κατηγοριών μικροοργανισμών που προκαλούν λοιμώδεις ραγοειδίτιδες.



Με βάση τα αποτελέσματα από την ανάλυση των περιστατικών προκύπτει ότι από τις συνολικά 4125 μη λοιμώδεις ραγοειδίτιδες, οι οποίες αποτελούσαν και το μεγαλύτερο ποσοστό των περιστατικών στο κέντρο μας, οι 2096 αποδόθηκαν σε γνωστή συστηματική συσχετιζόμενη νόσο **[πίνακας 14]**. Από αυτές, στις 1027 περιπτώσεις η διάγνωση ήταν γνωστή από την αρχή, ενώ στις υπόλοιπες 889 η διάγνωση τέθηκε κατά τον αρχικό έλεγχο για ραγοειδίτιδα ή σε μεταγενέστερο στάδιο κατά την διερεύνηση και παρακολούθηση (follow-up) του ασθενούς.

Πίνακας 14. Μη λοιμώδεις ραγοειδίτιδες			
Με γνωστή συστηματική συσχετιζόμενη νόσο ή διακριτή κλινική οντότητα	2096	Γνωστή ήδη στην 1 ^η εξέταση για ραγοειδίτιδα: 1207	Διάγνωση στον αρχικό έλεγχο για ραγοειδίτιδα ή στο follow-up: 889
Χωρίς γνωστή συστηματική συσχετιζόμενη νόσο	2029		
Σύνολο	4125		

Διαγραμματικά τα αποτελέσματα του **πίνακα 14** απεικονίζονται στο **σχήμα 4**.



Όπως φαίνεται στο **σχήμα 4**, σε πάνω από το 1/5 των μη λοιμωδών ραγοειδίτιδων το πρώτο ή και μοναδικό όργανο στόχος είναι ο οφθαλμός [**εικόνα 2**].

Όσον αφορά τις μη λοιμώδεις ραγοειδίτιδες με γνωστή συσχετιζόμενη συστηματική νόσο, στον **πίνακα 15** γίνεται η καταγραφή του συνολικού αριθμού των ασθενών (συμπεριλαμβανομένων και των παιδιών) για κάθε νοσολογική οντότητα ξεχωριστά. Στους ασθενείς που μελετήθηκαν, μεταξύ των συχνότερων συστηματικών νοσημάτων που σχετίζονται με την εμφάνιση ραγοειδίτιδας συμπεριλαμβάνονται η σαρκοείδωση (348 ασθενείς), τα Σύνδρομα Λευκών Κηλίδων ή άλλες οντότητες που παρουσιάζονται με λευκές κηλίδες (332), η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (158 ασθενείς), η νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet (131 ασθενείς), η φακοαναφυλακτική ραγοειδίτιδα (141 ασθενείς) και η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (121 ασθενείς) [**πίνακας 16**]. Όπως φαίνεται, στην ομάδα αυτή των ραγοειδίτιδων μη λοιμώδους αιτιολογίας περιλαμβάνονται και οι ραγοειδίτιδες με συγκεκριμένη κλινική εμφάνιση (διακριτές νοσολογικές οντότητες).

Εικόνα 2.



Οπίσθια ραγοειδίτιδα με αιμορραγική αμφιβληστροειδοπάθεια και υαλίτιδα (**α**), καθώς και αμφιβληστροειδική φλεβίτιδα (**β**) και ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα ACE στον ορό του αίματος, χωρίς καμία άλλη συστηματική εκδήλωση. 4 χρόνια μετά την εκδήλωση της οφθαλμικής νόσου διαγιγνώσκεται σαρκοείδωση με εντόπιση στους πνεύμονες.

Πίνακας 15. Μη λοιμώδεις ραγοειδίτιδες με γνωστή συσχετιζόμενη συστηματική νόσο		
Νοσολογική οντότητα	Συνολικός αριθμός ασθενών	Παιδιά (ηλικία <18 ετών)
I. Οροαρνητικές σπονδυλοαρθροπάθειες		
1. Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	158	
2. Αντιδραστική αρθρίτιδα*	19	
3. Ψωριασική αρθρίτιδα	32	
II. Εντεροπαθητικές νόσοι (+/- αρθρίτιδα)		
1. Νόσος Crohn	26	1
2. Ελκώδης κολίτιδα	27	
III. HLA-B27 (μόνο)	17	
IV. Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (NIA)	121	121
V. Νεφρίτιδες		
1. Σύνδρομο TINU	14	
2. Σπειραματονεφρίτιδα	4	1
VI. Μείζονα συστηματικά σύνδρομα		
1. Σαρκοείδωση	348	2
2. Νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet	131	1
3. Νόσος Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)	10	
VII. Μείζονα σύνδρομα με κυρίαρχο στοιχείο αγγειίτιδα του αμφιβληστροειδούς		
1. Οζώδης πολυαρθρίτιδα	12	
2. Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (SLE)	9	
3. Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA) (πρώην νόσος Wegener)	9	
4. Γιγαντοκυτταρική (ή κροταφική) αρθρίτιδα (GCA)	6	
5. Ρευματική πολυμυαλγία	2	
6. Σκληρόδερμα	2	
7. Σύνδρομο CREST	2	
8. Υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα	1	
9. Νόσος Burger (αποφρακτική θρομβοαγγειίτιδα)	1	

VIII. Σκληροραγοειδίτιδες (επί αυτοάνοσων νοσημάτων)	30	
IX.Σκλήρυνση κατά πλάκας	67	7
X.Σύνδρομα Λευκών Κηλίδων**		
1. MEWDS	38	
2. APMPEE	29	
3. PIC	33	
4. DMC	7	
5. ARPE	5	
6. Πολυεστιακή χοριοειδίτιδα (με υαλίτιδα)	42	
7. Αμφιβληστροειδοπάθεια δίκην κυνηγετικών χόνδρων (BCR)	30	
8. Έρπουσα χοριοειδίτιδα (Serpiginous choroiditis)	41	
9. Ampiginous choroiditis	1	
10.Πολυεστιακή χοριοειδίτιδα (με πανραγοειδίτιδα)	106	
XI.Ραγοειδίτιδες που οφείλονται πιθανώς σε viral-induced immune deviation		
1. Σύνδρομο Posner-Schlossman	44	
2. Ετεροχρωμική κυκλίτιδα (ή ιριδοκυκλίτιδα) του Fuchs	78	
XII.Ραγοειδίτιδες σχετιζόμενες με νοσήματα ενδοκρινών αδένων		
1. Σακχαρώδης διαβήτης	4	
2. Υποθυρεοειδισμός	7	
XIII.Αντιδραστικές ραγοειδίτιδες		
1. Παραρρινοκολπίτιδα	62	
2. Αμυγδαλίτιδα (Συμπεριλαμβανομένης και της μετα-στρεπτοκοκκικής)	48	
3. Οδοντιατρικές φλεγμονές	81	
4. Μέση ωτίτιδα	2	2
5. Εντερίτιδες (<i>Yersinia</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., ιοί)	42	
6. <i>Helicobacter pylori</i>	7	
7. Acute Macular Neuroretinopathy (AMNR)	1	

XIV.Άλλες ραγοειδίτιδες		
1. Συμπαθητική οφθαλμία	33	
2. Φακοαναφυλακτική ραγοειδίτιδα	141	
3. Τραυματική ραγοειδίτιδα (Μη διαπιτραίνον τραύμα)	65	
XV.Διακριτές οντότητες με αγγείιδα αμφιβληστροειδούς		
1. Νόσος Eales	25	
2. Οξεία Πολυεστιακή Αιμορραγική Αμφιβληστροειδική Αγγείιδα	2	
3. IRVAN	1	
XVI.Ραγοειδίτιδα επαγόμενη από φάρμακα	72	
Συνομογραφίες:		
AMNR: Acute macular neuroretinopathy (οξεία νευροαμφιβληστροειδοπάθεια της ωχράς), ARPE: Acute retinal pigment epitheliitis, APMPEE: Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy, BCR: Birdshot chorioretinopathy, DMC: Discrete multifocal choroiditis, GCA: Giant cell arteritis, GPA: Granulomatosis with polyangiitis, HLA: Human leukocyte antigen, MEWDS: Multiple evanescent white dot syndrome, IRVAN: Idiopathic retinal vasculitis-aneurysms-neuroretinitis syndrome, PIC: Punctate inner choroidopathy, SLE: Systemic lupus erythematosus, TINU: Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome, VKH: Vogt-Koyanagi-Harada		
*Αντιδραστική αρθρίτιδα: προηγούμενως γνωστή ως σύνδρομο Reiter		
**Σύνδρομα Λευκών Κηλίδων ή οντότητες που παρουσιάζονται με λευκές κηλίδες		

Οι αντιδραστικές ραγοειδίτιδες αναφέρονται σε μια ειδική κατηγορία όπου ένας αντιγονικός ερεθισμός, όχι απαραίτητα μικροβιακός, στη γειτονική με τους οφθαλμούς ανατομική περιοχή ή και απομακρυσμένη περιοχή του σώματος πυροδοτεί έμμεσα την πρόκληση ραγοειδίτιδας μέσω ανοσολογικών μηχανισμών.

Πίνακας 16. Κύριες αιτίες μη λοιμώδους ραγοειδίτιδας	
Αίτιο	Αριθμός ασθενών
Σαρκοείδωση	348 (5.62%)
Σύνδρομα Λευκών Κηλίδων ή οντότητες που παρουσιάζονται με λευκές κηλίδες	332 (5.36%)
Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	158 (2.55%)
Φακοαναφυλακτική ραγοειδίτιδα	141 (2.27%)
Νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet	131 (2.11%)
Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα	121 (1.95%)
Σημειώσεις	
Το 19.9% του συνόλου των ραγοειδίτιδων (1231 περιστατικά) αφορούν 6 διακριτές ομάδες εκ των οποίων οι 4 έχουν συστηματικές συσχετίσεις.	

Αν λάβουμε υπ' όψιν και τις συχνότερες λοιμώδεις ραγοειδίτιδες [**πίνακας 13**], το 44.1% του συνόλου των ραγοειδίτιδων οφείλεται σε 10 αίτια [**πίνακες 13 και 16**] και αφορά 2731 επί του συνόλου των 6191 περιστατικών.

Τα σύνδρομα μεταμφίεσης αποτελούν μια ιδιαίτερη κατηγορία παθολογιών, καθώς χαρακτηρίζονται από κλινικά ευρήματα τα οποία δυσκολεύουν την διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση και απαιτούν ενδελεχή διερεύνηση όχι μόνο από τον οφθαλμίατρο, αλλά συχνά και από ιατρούς άλλων ειδικοτήτων. Όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, η ταξινόμηση Α συμπεριλαμβάνει τις ενδοφθαλμίτιδες στα σύνδρομα μεταμφίεσης, ενώ η ταξινόμηση Β τις κατατάσσει στα λοιμώδη αίτια. Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα στοιχεία με βάση την ταξινόμηση Α, τα περιστατικά που κατατάσσονται στα σύνδρομα μεταμφίεσης αποτελούν το 2.27% (141 περιστατικά) του συνόλου των περιστατικών μας, ενώ με βάση την ταξινόμηση Β το αντίστοιχο ποσοστό ανέρχεται σε 1.2% (75 περιστατικά). Όπως φαίνεται στον **πίνακα 17**, και στις δύο κατηγορίες ένας σημαντικός αριθμός των περιστατικών αυτών αφορούν κακοήθη νοσήματα.

Πίνακας 17. Σύνδρομα μεταμφίεσης		
	Ταξινόμηση Α	Ταξινόμηση Β
Κακοήθη νοσήματα	58	58
Ενδοφθαλμίτιδες	66	-
Μη κακοήθη – μη λοιμώδη νοσήματα	17	17
Σύνολο	141 (2,27%)	75 (1,2%)

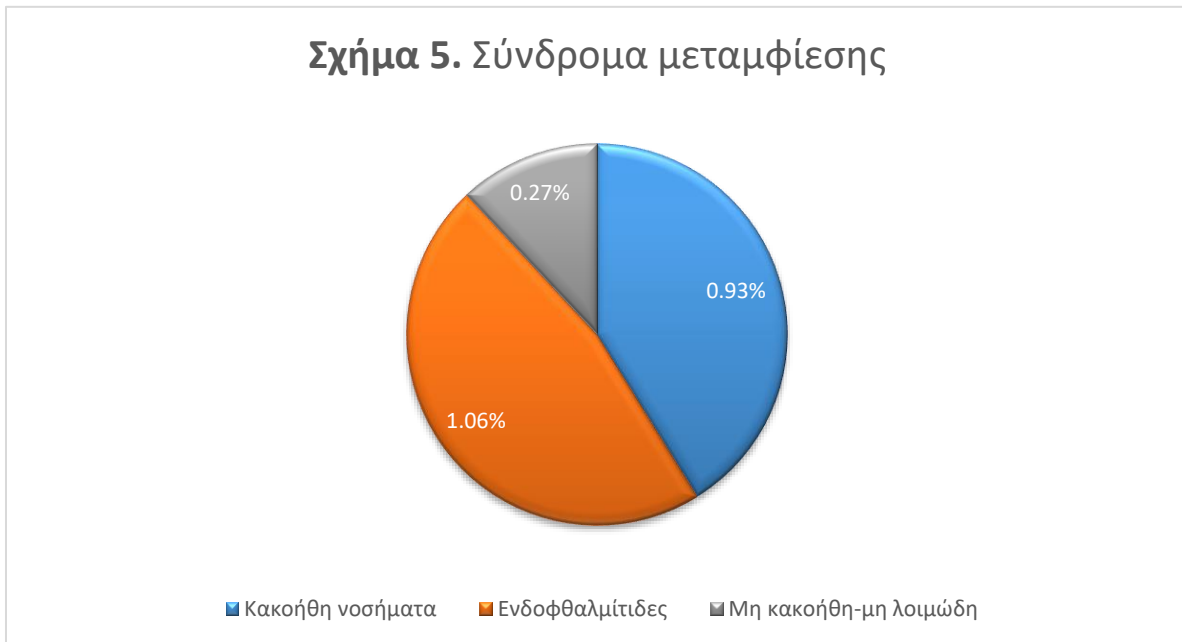
Αντίστοιχα, στον **πίνακα 18**, περιγράφεται αναλυτικά ο αριθμός των ασθενών που αποδίδεται σε κάθε ένα από τα διακριτά αίτια των συνδρόμων μεταμφίεσης με βάση την ταξινόμηση Α. Οι συγκεκριμένες παθολογίες περιλαμβάνουν κακοήθη νοσήματα (π.χ. ενδοφθάλμια λεμφώματα ή παρανεοπλασματικά σύνδρομα), τις ενδοφθαλμίτιδες (όψιμης εμφάνισης ή ενδογενείς) και καλοήθη-μη λοιμώδη νοσήματα (π.χ. μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια ή το σύνδρομο διασποράς χρωστικής).

Σύμφωνα με την ακολουθούμενη ταξινόμηση (**ταξινόμηση Α**), τα σύνδρομα μεταμφίεσης αφορούν σε ένα ποσοστό 2.27% των ασθενών που προσέρχονται με κλινική εικόνα ραγοειδίτιδας.

Πίνακας 18. Σύνδρομα μεταμφίεσης (ταξινόμηση Α)	
Κακοήθη νοσήματα	
Ενδοφθάλμια λεμφώματα	15
Λευχαιμίες	8
Μεταστατικά καρκινώματα	12
Παρανεοπλασματικά σύνδρομα	23
<ul style="list-style-type: none"> • Σχετιζόμενα με καρκινώματα • Σχετιζόμενα με μελανώματα • Σχετιζόμενα με πολλαπλό μύελωμα 	15 6 2
Ενδοφθαλμίτιδες	
Χρόνια μετεγχειρητικές ενδοφθαλμίτιδες (όψιμης εμφάνισης)	
<i>Coagulase Negative Staphylococcus (CNS)</i>	3
<i>Propionibacterium acnes</i>	16

Ενδογενείς ενδοφθαλμίτιδες	
Βακτήρια (βλ. επόμενη σελίδα)	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococci</i> • <i>Streptococcus viridans</i> • <i>Escherichia coli</i> • <i>Proteus mirabilis</i> • <i>Serratia marcescens</i> • <i>Citrobacter koseri</i> • <i>Haemophilus parainfluenzae</i> • <i>Acinetobacter baumannii</i> 	12 2 11 3 2 1 1 1
Μύκητες	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Candida albicans</i> • <i>Aspergillus</i> spp. • <i>Cryptococcus</i> spp. • <i>Sporothrix schenkii</i> • <i>Coccidioides</i> spp. 	8 3 1 1 1
Μη κακοήθη – μη λοιμώδη νοσήματα	
Ρηγματογενής αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς	4
Μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια	2
Ενδοφθάλμιο ξένο σώμα	1
Σύνδρομο διασποράς χρωστικής	5
Σύνδρομο οφθαλμικής ισχαιμίας	4
Αμυλοείδωση	1

Στο **σχήμα 5** παρουσιάζονται διαγραμματικά τα επιμέρους ποσοστά των τριών κυρίων κατηγοριών συνδρόμων μεταμφίεσης.

Σχήμα 5. Σύνδρομα μεταμφίεσης

Ο **πίνακας 19** αποτελεί μια σύνοψη της ανατομικής ταξινόμησης για κάθε λοιμώδες αίτιο ξεχωριστά. Στην παρένθεση δίπλα από τον αριθμό των ασθενών αναγράφεται ο αριθμός των οφθαλμών (όπως και παρακάτω για τις μη λοιμώδεις ραγοειδίτιδες) γιατί σε μία αμφοτερόπλευρη ραγοειδίτιδα μπορεί η προσβεβλημένη ή η πάσχουσα ανατομική περιοχή να είναι διαφορετική μεταξύ των δύο οφθαλμών. Παθογόνα αίτια όπως το *Mycobacterium tuberculosis* που προκαλεί την φυματίωση μπορεί να εμφανιστούν με την μορφή πρόσθιας, διάμεσης, οπίσθιας ραγοειδίτιδας και πανραγοειδίτιδας, γεγονός που, όπως περιγράφεται και στη συνέχεια το καθιστά έναν από τους μεγαλύτερους μιμητές. Από την άλλη πλευρά, το *Toxoplasma gondii* προκαλεί τυπικά εστιακή οπίσθια ραγοειδίτιδα και πιο συγκεκριμένα αμφιβληστροειδοχοριοειδίτιδα. Τα λεγόμενα μηνιγγοραγοειδικά σύνδρομα εμφανίζονται με την μορφή οπίσθιας ραγοειδίτιδας ή πανραγοειδίτιδας, συνοδευόμενης από σημεία μηνιγγισμού και μας προσανατολίζουν συνήθως σε βακτηριακά ή ιογενή αίτια.

Πίνακας 19. Λοιμώδεις ραγοειδίτιδες				
	Αριθμός ασθενών (Οφθαλμοί)			
Αίτιο	Πρόσθια	Διάμεση	Οπίσθια	Πανραγοειδίτιδα
Βακτήρια				
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	65 (70)	38 (46)	47 (61)	30 (30)
<i>Treponema pallidum</i>	-	2 (3)	16 (23)	5 (8)
<i>Leptospira</i> spp.	10 (14)	4 (5)	14 (17)	2 (2)
<i>Borrelia</i> spp.	3 (5)	3 (4)	3 (4)	2 (2)
<i>Bartonella</i> spp.	3 (4)	8 (8)	12 (12)	2 (2)
<i>Brucella</i> spp.	36 (40)	-	-	20 (26)
<i>Mycobacterium leprae</i>	1 (1)	-	-	-
<i>Tropheryma whippelii</i>	-	-	-	2 (2)
<i>Rickettsia</i> spp.	2 (3)	-	-	-
Βακτηριακό μηνιγγοραγοειδικό σύνδρομο	-	-	-	1 (1)
Παράσιτα				
<i>Toxoplasma gondii</i>	-	-	395 (565)	14 (16)
<i>Toxocara canis</i>	-	3 (4)	15 (15)	13 (15)
<i>Dirofilaria</i>	-	2 (2)	-	-
Ιοί				
HSV-1	654 (670)	-	-	5 (5)
HSV-2	20 (20)	-	-	2 (2)
VZV (HZO)	251 (260)	2 (4)	4 (4)	5 (5)
EBV	15 (17)	-	-	-
CMV	30 (32)	-	-	2 (3)
Coxsackie viruses	66 (70)	1 (2)	1 (1)	2 (2)
Echoviruses	33 (39)	1 (2)	1 (1)	1 (1)
Adenoviruses	5 (6)	-	-	-
Measles morbillivirus (ιλαρά)	2 (4)	-	-	-

<i>Rubella virus</i>	2 (3)	-	-	-
HAV	3 (4)	-	-	-
HBV	2 (3)	-	1 (1)	-
HCV	-	-	1 (1)	-
Ιός κοινής γρίπης	24 (40)	-	-	5 (5)
Ιογενές μηνιγγοραγοειδικό σύνδρομο	-	-	-	2 (2)
HIV αμφιβληστροειδίτιδα	-	-	2 (4)	-
CMV (επί HIV)	-	-	2 (3)	-
CMV (σε ανοσοκατασταλμένους)	-	-	3 (4)	1 (1)
Συντομογραφίες				
<i>CMV: Cytomegalovirus, EBV: Epstein-Barr virus, HAV: Hepatitis A virus, HBV: Hepatitis B virus, HCV: Hepatitis C virus, HIV: Human immunodeficiency virus, HSV: Herpes Simplex Virus, HZO: Herpes Zoster Ophthalmicus, VZV: Varicella-zoster virus</i>				

Επίσης, στον **πίνακα 19**, περιγράφεται αναλυτικά ο αριθμός των ραγοειδικών ασθενών με ερπητική προσβολή. Στο μεγαλύτερο ποσοστό των περιπτώσεων οι ερπητικές λοιμώξεις προσβάλλουν το πρόσθιο ημιμόριο. Ωστόσο, η οξεία αμφιβληστροειδική νέκρωση παρατηρείται κυρίως σε άτομα άνω των 60 ετών και αφορά πρωτίστως το οπίσθιο ημιμόριο. Αν και παρατηρούνται πιο σπάνια, ιδιαίτερη προσοχή σε κλινικό επίπεδο απαιτούν και οι ασθενείς με *CMV* αμφιβληστροειδίτιδα στο πλαίσιο φαρμακευτικής ή άλλης ανοσοκαταστολής, αμφιβληστροειδίτιδας στο πλαίσιο λοίμωξης *HIV* ή ταυτόχρονης *CMV* και *HIV* αμφιβληστροειδίτιδας. Οι νοσολογικές αυτές οντότητες προσβάλλουν πρωτίστως το οπίσθιο ημιμόριο. Οι Σπειροχαίτες (συνολικά 64 περιστατικά), περιλαμβάνουν το *Treponema pallidum* (23 ασθενείς) που προκαλεί τη σύφιλη, την *Leptospira* spp. (30 ασθενείς) και την *Borrelia burgdorferi* (11 ασθενείς) και έχουν ενδιαφέρον τόσο λόγω του ευρέος φάσματος των κλινικών εκδηλώσεων (ιδίως στην σύφιλη που ανήκει στους μεγάλους μιμητές), όσο και του καθοριστικού ρόλου που διαδραματίζει η ορθή λήψη του ιατρικού ιστορικού και οι συστηματικές εκδηλώσεις.

Η ανατομική ταξινόμηση των μη λοιμωδών ραγοειδιτίδων, με ή χωρίς γνωστή συσχετιζόμενη συστηματική νόσο, απεικονίζεται στον **πίνακα 20**. Ως επί το πλείστον, οι περισσότερες από τις διάφορες νοσολογικές οντότητες που περιγράφονται προκαλούν πρόσθια ραγοειδίτιδα, με εξαίρεση την σαρκοειδωση και τη νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet που

εμφανίζονται και με την μορφή οπίσθιας ραγοειδίτιδας, και της νόσου Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) που προκαλεί πανραγοειδίτιδα. Ωστόσο, πέραν της VKH, πανραγοειδίτιδα καταγράφεται επίσης στο 18.4% των ασθενών με σαρκοείδωση και στο 32% των ασθενών με νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet. Τέλος, η τυπική εντόπιση των ραγοειδίτιδων που αφορούν σε Σύνδρομο Λευκών Κηλίδων αφορούν το οπίσθιο ημιμόριο.

Πίνακας 20. Μη λοιμώδεις ραγοειδίτιδες με γνωστή συσχετιζόμενη συστηματική νόσο				
	Αριθμός ασθενών (Οφθαλμοί)			
Νοσολογική οντότητα	Πρόσθια	Διάμεση	Οπίσθια	Πανραγοειδίτιδα
I. Οροαρνητικές σπονδυλοαρθροπάθειες				
1. Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	158 (199)	-	-	-
2. Σύνδρομο Reiter*	19 (10)	-	-	-
3. Ψωριασική αρθρίτιδα		-	-	-
II. Εντεροπαθητικές νόσοι (+/- αρθρίτιδα)				
1. Νόσος Crohn	26 (31)	-	-	-
2. Ελκώδης κολίτιδα	27 (34)	-	-	-
III. HLA-B27 (μόνο)	17 (19)	-	-	-
IV. Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (JIA)	121 (178)	-	-	-
V. Νεφρίτιδες				
1. TINU	14 (20)	-	-	-
2. Σπειραματονεφρίτιδα	4 (7)	-	-	-
VI. Μείζονα συστηματικά σύνδρομα				
1. Σαρκοείδωση	86 (114)	17 (23)	181 (210)	64 (90)
2. Νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet	34 (40)	3 (4)	53 (68)	42 (61)
3. Νόσος Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)	-	-	1 (2)	9 (18)

VII. Μείζονα σύνδρομα με κυρίαρχο στοιχείο αγγειίτιδα του αμφιβληστροειδούς				
1. Οζώδης πολυαρτηρίτιδα	3 (4)	-	6 (9)	3 (5)
2. Συστηματικός ερυθματώδης λύκος (SLE)	-	-	7 (11)	2 (3)
3. Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA)	1 (1)	1 (2)	4 (7)	3 (4)
4. Γιγαντοκυτταρική (ή κροταφική) αρτηρίτιδα (GCA)	4 (4)	-	-	-
5. Ρευματική πολυμυαλγία	2 (3)	-	-	-
6. Σκληρόδερμα	2 (3)	-	-	-
7. Σύνδρομο CREST	1 (1)	1 (1)	-	-
8. Υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα	1 (2)	-	-	-
9. Νόσος Burger (αποφρακτική θρομβοαγγειίτιδα)	1 (2)	-	-	-
VIII. Σκληροραγοειδίτιδες (επί αυτοάνοσων νοσημάτων)	26 (38)	-	4 (6)	-
IX. Σκλήρυνση κατά πλάκας	-	67 (89)	-	-
X. Σύνδρομα Λευκών Κηλίδων**				
1. MEWDS	-	-	38 (55)	-
2. APMPEE	-	-	29 (58)	-
3. PIC	-	-	33 (41)	-
4. DMC	-	-	7 (10)	-
5. ARPE	-	-	5 (7)	-
6. Πολυεστιακή χοριοειδίτιδα (με υαλίτιδα)	-	-	42 (60)	-
7. Αμφιβληστροειδοπάθεια δίκην κυνηγετικών χόνδρων (BCR)	-	-	30 (60)	-
8. Έρπουσα χοριοειδίτιδα (Serpiginous choroiditis)	-	-	41 (77)	-
9. Ampiginous choroiditis	-	-	1 (1)	
10. Πολυεστιακή χοριοειδίτιδα (με πανραγοειδίτιδα)	-	-	-	106 (161)

XI. Ραγοειδίτιδες που οφείλονται πιθανώς σε viral-induced immune deviation				
1. Σύνδρομο Posner-Schlossman	44 (50)	-	-	-
2. Ετεροχρωμική κυκλίτιδα (ή ιριδοκυκλίτιδα) του Fuchs	78 (82)	-	-	-
XII. Ραγοειδίτιδες σχετιζόμενες με νοσήματα ενδοκρινών αδένων				
1. Σακχαρώδης διαβήτης	4 (6)	-	-	-
2. Υποθυρεοειδισμός	7 (12)	-	-	-
XIII. Αντιδραστικές ραγοειδίτιδες				
1. Παραρρινοκολπίτιδα	50 (51)	-	-	12 (12)
2. Αμυγδαλίτιδα (Συμπεριλαμβανομένης και της μετα-στρεπτοκοκκικής)	40 (46)	-	-	8 (8)
3. Οδοντιατρικές φλεγμονές	70 (75)	-	-	11 (11)
4. Μέση ωτίτιδα	2 (2)	-	-	-
5. Εντερίτιδες (<i>Yersinia</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., ιοί)	29 (30)	-	-	13 (14)
6. <i>Helicobacter pylori</i>	7 (7)	-	-	-
7. Acute Macular Neuroretinopathy (AMNR)	-	-	1 (1)	-
XIV. Άλλες ραγοειδίτιδες				
1. Συμπαθητική οφθαλμία	-	-	17 (34)	16 (32)
2. Φακοαναφυλακτική ραγοειδίτιδα	87 (87)	-	-	54 (54)
3. Τραυματική ραγοειδίτιδα (Μη διατιτραίνον τραύμα)	65 (65)			
XV. Διακριτές οντότητες με αγγειίτιδα αμφιβληστροειδούς				
1. Νόσος Eales	-	-	25 (34)	-
2. Οξεία πολυεστιακή αιμορραγική αγγειίτιδα του αμφιβληστροειδούς	-	-	2 (3)	-
3. IRVAN	-	-	1 (2)	-

XVI. Ραγοειδίτιδα επαγόμενη από φάρμακα	60 (90)	-	1 (2)	11 (12)
Μη λοιμώδεις ραγοειδίτιδες χωρίς γνωστή συσχετιζόμενη συστηματική νοσο ή που δεν αποτελούν διακριτά ραγοειδικά σύνδρομα	1338 (1892)	203 (262)	180 (223)	308 (390)
Συντομογραφίες: AMNR: Acute macular Neuroretinopathy (οξεία νευροαμφιβληστροειδοπάθεια της ωχράς), ARPE: Acute retinal pigment epitheliitis, APMPEE: Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy, BCR: Birdshot chorioretinopathy, DMC: Discrete multifocal choroiditis, GCA: Giant cell arteritis, GPA: Granulomatosis with polyangiitis, HLA: Human leukocyte antigen, MEWDS: Multiple evanescent white dot syndrome, IRVAN: Idiopathic retinal vasculitis-aneurysms-neuroretinitis syndrome, PIC: Punctate inner choroidopathy, SLE: Systemic lupus erythematosus, TINU: Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome, VKH: Vogt-Koyanagi-Harada *Αντιδραστική αρθρίτιδα: προηγούμενως γνωστή ως σύνδρομο Reiter **Σύνδρομα Λευκών Κηλίδων ή οντότητες που παρουσιάζονται με λευκές κηλίδες				

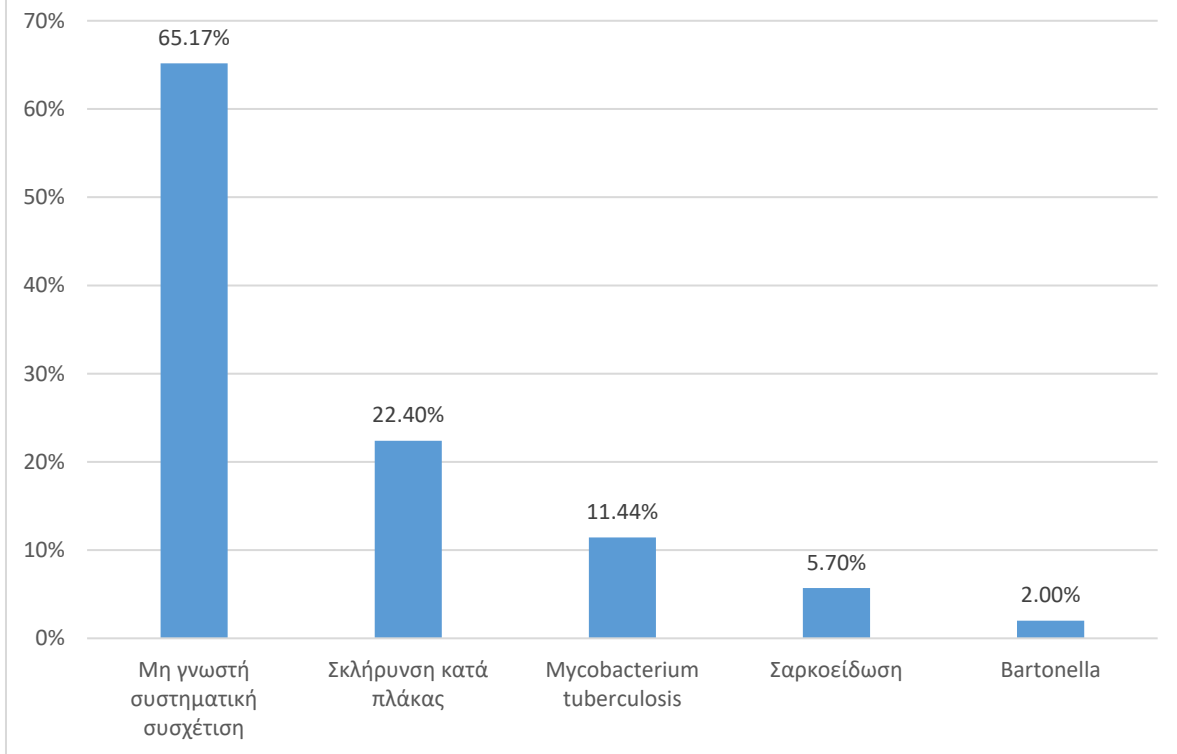
Από τους **πίνακες 19 και 20**, σε 6050 ασθενείς με ραγοειδίτιδα (αφαιρώντας τις 141 περιπτώσεις συνδρόμων μεταμφίσεσης) πρόσθιες ραγοειδίτιδες αφορούσαν 4557 οφθαλμούς (59.1% του συνόλου), διάμεσες ραγοειδίτιδες 461 οφθαλμούς (5.99%), οπίσθιες ραγοειδίτιδες 1685 οφθαλμούς (21.85%) και πανραγοειδίτιδες 1007 οφθαλμούς (13.06%). Από τις πρόσθιες το 28.63% οφείλονταν σε λοιμώδη αίτια, ενώ το 71.37% ήταν μη λοιμώδεις ραγοειδίτιδες. Αντίστοιχα, από τις διάμεσες, τα λοιμώδη αίτια αφορούσαν το 17.35% των οφθαλμών, ενώ το 82.65% ήταν μη λοιμώδεις ραγοειδίτιδες. Στις οπίσθιες, το 41.8% των ραγοειδίτιδων αφορούσαν λοιμώδη αίτια, ενώ στο 58.2% των οφθαλμών οι ραγοειδίτιδες ήταν μη λοιμώδεις. Τέλος, στους οφθαλμούς με πανραγοειδίτιδα το 12.9% οφειλόταν σε λοιμώδη αίτια, ενώ το 87.1% αφορούσε μη λοιμώδεις ραγοειδίτιδες.

Ακολουθως, όπως απεικονίζεται στα **σχήματα 6-9**, γίνεται μία συσχέτιση μεταξύ της ανατομικής ταξινόμησης και του αιτίου της ραγοειδίτιδας, με σκοπό την εξαγωγή συμπερασμάτων ως προς την ανατομική περιοχή που τείνει να φλεγμαίνει στις πιο συχνές νοσολογικές οντότητες. Πιο συγκεκριμένα, πρόσθια ραγοειδίτιδα, με σημαντική διαφορά ως προς τις λοιπές νοσολογικές οντότητες γνωστής αιτιολογίας, προκαλούν κατά κύριο λόγο οι ερπητοϊοί. Παρ' όλα αυτά, σε ένα μεγάλο ποσοστό πρόσθιων ραγοειδίτιδων δεν βρίσκεται κάποια αιτιολογική συσχέτιση [**σχήμα 6**]. Στους περισσότερους ασθενείς με διάμεση ραγοειδίτιδα [**σχήμα 7**] δεν αναγνωρίζεται τελικά κάποια συστηματική συσχέτιση, ενώ από

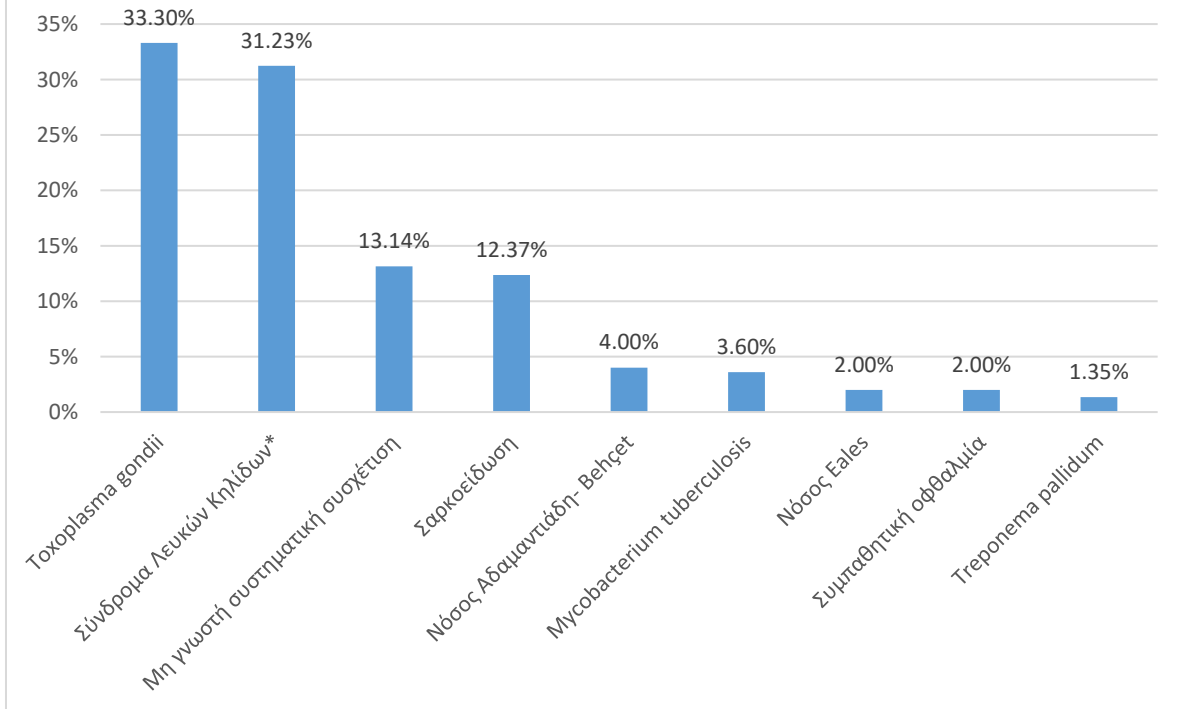
τα γνωστά αίτια ακολουθούν κατά σειρά σε χαμηλότερα ποσοστά η σκλήρυνση κατά πλάκας, η φυματίωση, η σαρκοείδωση και η λοίμωξη από *Bartonella* (που και αυτή αποτελεί μεγάλο μιμητή, **πίνακας 19**). Στην οπίσθια ραγοειδίτιδα **[σχήμα 8]** τα τρία συνηθέστερα αίτια αποτελούν το *Toxoplasma gondii*, τα Σύνδρομα Λευκών Κηλίδων (ή οι νόσοι που εμφανίζονται με λευκές κηλίδες), ραγοειδίτιδες με μη γνωστή συστηματική συσχέτιση και η σαρκοείδωση. Τέλος, στις περιπτώσεις που εμφανίστηκαν με πανραγοειδίτιδα **[σχήμα 9]** κυριαρχούν οι ραγοειδίτιδες με μη γνωστή συστηματική συσχέτιση, ακολουθούμενες από την πολυεστιακή χοριοειδίτιδα με πανραγοειδίτιδα, την σαρκοείδωση, τη νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet και τη φακοαναφυλακτική ραγοειδίτιδα.



Σχήμα 7. Διάμεση ραγοειδίτιδα



Σχήμα 8. Οπίσθια ραγοειδίτιδα





Μία συχνή σημαντική κλινική εκδήλωση των ραγοειδίτιδων στον πληθυσμό των ασθενών που μελετήθηκε είναι η υπερτασική ραγοειδίτιδα. Αξίζει να σημειωθεί ότι το 15.8% των ραγοειδίτιδων (978 στις 6191 περιπτώσεις) εμφανίζεται με την μορφή της υπερτασικής ραγοειδίτιδας. Όπως αποτυπώνεται και στο **σχήμα 10**, το οποίο συνοψίζει τα συχνότερα αίτια υπερτασικής ραγοειδίτιδας, το 85.68% των υπερτασικών ραγοειδίτιδων (838 στις 978) οφείλεται σε ερπητοϊούς με προεξάρχοντες τους HSV-1 και VZV/HZV.



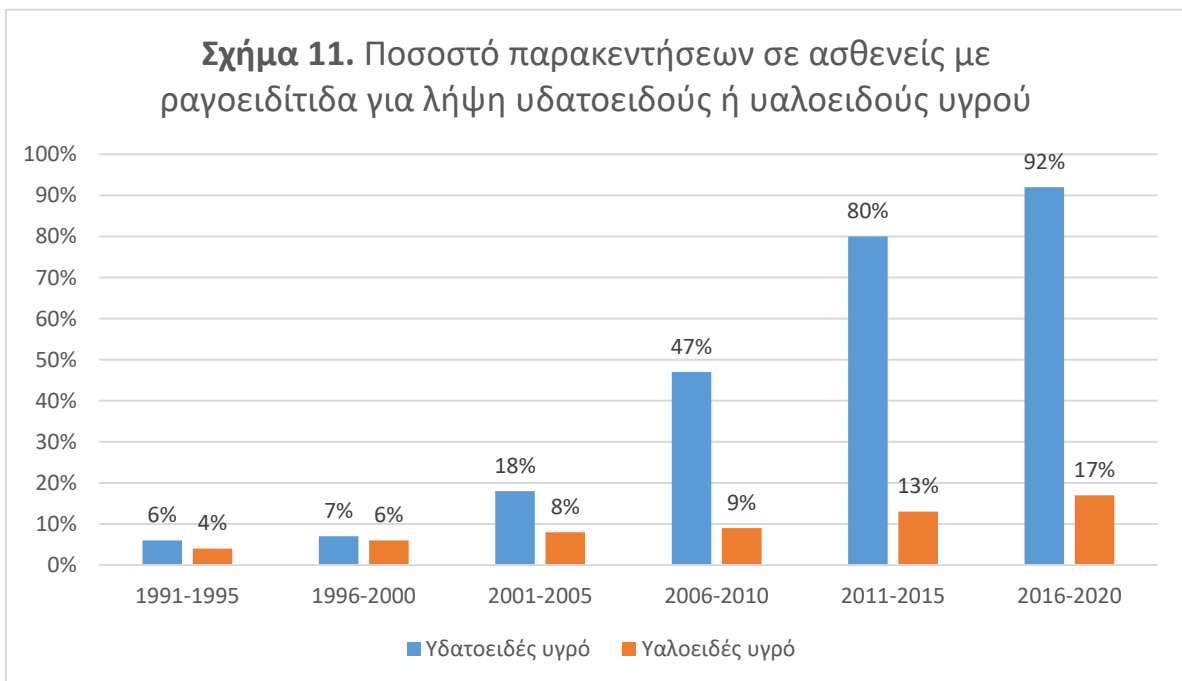
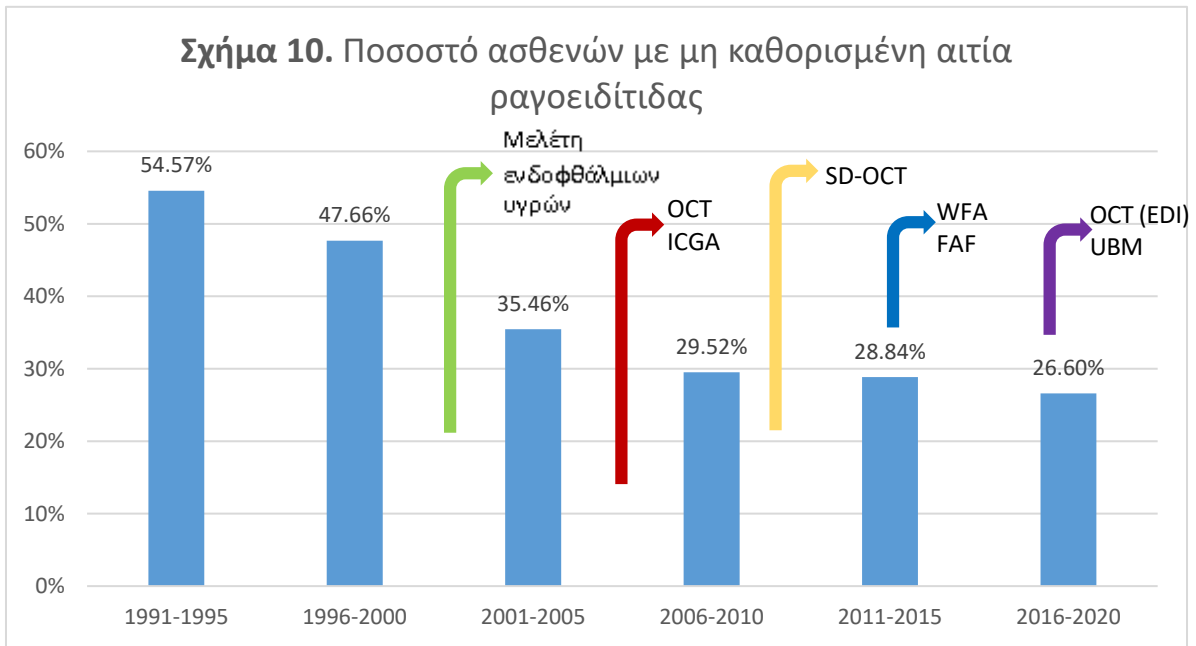
Σχετικά με την κατάδειξη του αιτίου της ραγοειδίτιδας, μία ιδιαίτερα ουσιώδης παρατήρηση που προκύπτει από την καταγραφή και επεξεργασία των δεδομένων των φακέλων των ασθενών με ραγοειδίτιδα, είναι το γεγονός ότι κατά την διάρκεια των 30 ετών της συγκεκριμένης μελέτης μειώθηκε σταδιακά ο αριθμός των περιστατικών που παρέμεναν χωρίς να καθοριστεί η αιτία της ραγοειδίτιδας. Πιο συγκεκριμένα, την πενταετία 1991-1995, το ποσοστό των ασθενών χωρίς τελική διάγνωση ξεπερνούσε το 50%. Ωστόσο, την πενταετία 2016-2020 το ποσοστό αυτό ήταν λιγότερο από 30% (για την ακρίβεια 26.6%). Δηλαδή, κατά την τελευταία πενταετία στο 73.4%, υπήρχε πλέον συγκεκριμένη διάγνωση **[πίνακας 21]**.

Συνεπώς, κατά την διάρκεια των 30 ετών της μελέτης, η διαγνωστική ικανότητα παρουσιάζει μία σταδιακή βελτίωση. Η εξέλιξη της διαγνωστικής ακρίβειας μελετήθηκε ανά πενταετία, δείχνοντας ότι το ποσοστό των ασθενών με επιβεβαιωμένη διάγνωση αυξήθηκε σημαντικά από το 1991 έως το 2020 **[πίνακας 21]**.

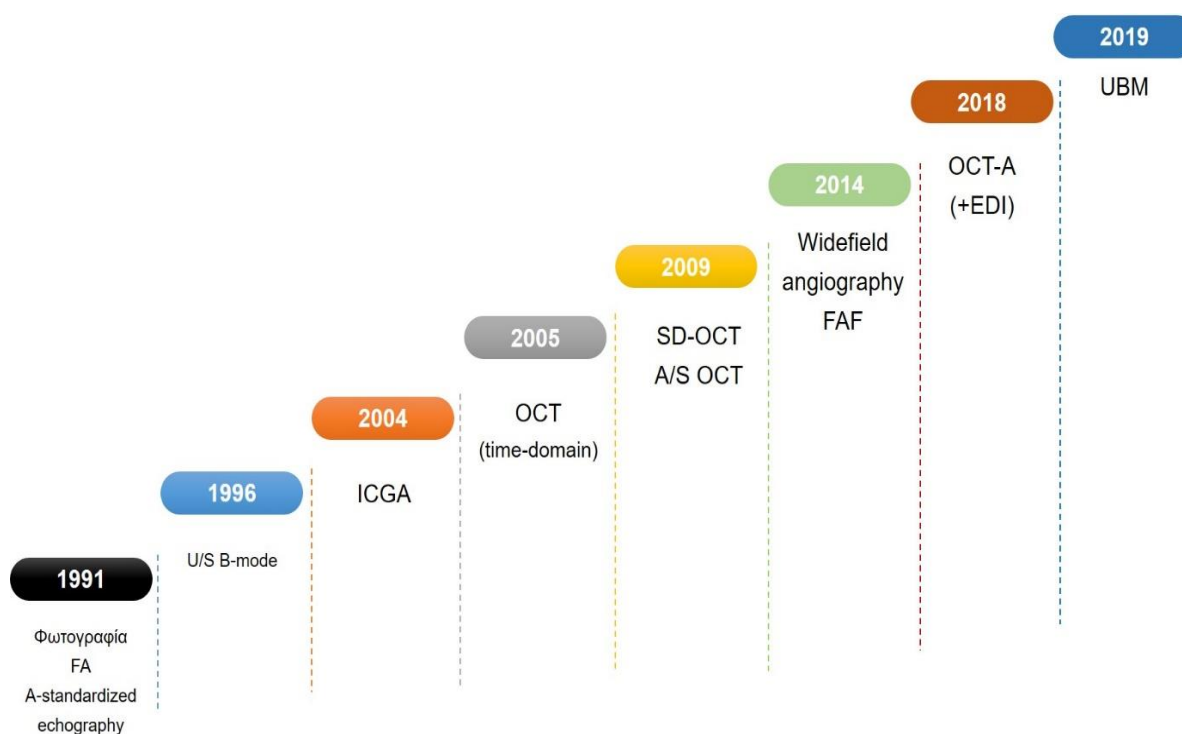
Πίνακας 21. Εξέλιξη της διαγνωστικής ικανότητας ανά πενταετία			
Χρονική περίοδος	Σύνολο ασθενών	Αριθμός ασθενών με επιβεβαιωμένη διάγνωση	Αριθμός ασθενών με μη καθορισμένη αιτία ραγοειδίτιδας
1991 – 1995	394	179 (45.43%) Λ: 96 ΜΛ: 80 ΣΜ: 3	215
1996 – 2000	575	301 (52.34%) Λ: 142 ΜΛ: 148 ΣΜ: 11	274
2001 – 2005	911	588 (64.54%) Λ: 272 ΜΛ: 296 ΣΜ: 20	323
2006 – 2010	1162	819 (70.48%) Λ: 400 ΜΛ: 388 ΣΜ: 31	343
2011 – 2015	1630	1160 (71.16%) Λ: 501 ΜΛ: 620 ΣΜ: 39	470
2016 – 2020	1519	1115 (73.4%) Λ: 514 ΜΛ: 564 ΣΜ: 37	404
Συντομογραφίες: ΜΛ: Μη λοιμώδεις, Λ: Λοιμώδεις, ΣΜ: Σύνδρομα μεταμφίεσης			

Βασικές αιτίες που αύξησαν την διαγνωστική δεινότητα **[σχήμα 10]** και εντοπίστηκαν κατά την ανάλυση των δεδομένων ήταν χρονολογικά οι ακόλουθες:

- Η σταδιακά αυξανόμενη συνεργασία με άλλες ειδικότητες.
- Η αύξηση του φάσματος των εργαστηριακών εξετάσεων του αίματος που αφορούσαν ορολογικές εξετάσεις για την ανίχνευση μικροοργανισμών υπεύθυνων για τη ραγοειδίτιδα και ανοσολογικών δεικτών για την διάγνωση ραγοειδίτιδων σχετιζόμενων με πιθανό υποκείμενο συστηματικό νόσημα.
- Οι εργαστηριακές εξετάσεις των ενδοφθalmίων υγρών μετά από παρακέντηση του πρόσθιου θαλάμου ή της υαλοειδικής κοιλότητας (υδατοειδές υγρό και υαλοειδές αντίστοιχα) αυξήθηκαν μετά το 2000 **[σχήμα 11]** και εμπλουτίστηκαν με νέες τεχνικές (PCR και κυτταρομετρία ροής ενδοφθalmίων υγρών). Οι απεικονιστικές εξετάσεις με οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) και η εφαρμογή σε όλες τις οπίσθιες ραγοειδίτιδες της αγγειογραφίας με πράσινο της ινδοκυανίνης (ICGA).
- Κατά την τελευταία 15ετία η δυνατότητα διάγνωσης φυματιώδους ραγοειδίτιδας (ακόμα και με μοναδική εντόπιση τον οφθαλμό) έχει ενισχυθεί με τις δοκιμασίες ανίχνευσης ιντερφερόνης-γ [Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs)] [QuantiFERON®-TB].
- Κατά την τελευταία δεκαετία η διενέργεια αγγειογραφίας ευρείας γωνίας (έως 130°) με την συσκευή Heidelberg SPECTRALIS®, απαραίτητης για τις περιφερικές χοριοαμφιβληστροειδικές αλλοιώσεις και την αγγείιδα της περιφέρειας, καθώς και ο αυτοφθορισμός του βυθού για διάφορες μορφές χοριοειδίτιδας και αμφιβληστροειδίτιδας.
- Μετά το 2017 η εφαρμογή της UBM υπερηχογραφίας για το πρόσθιο ημιμόριο (ιδιαίτερα χρήσιμη στις πρόσθιες ραγοειδίτιδες) και η OCT αγγειογραφία υψηλής ανάλυσης για τις ραγοειδίτιδες του οπίσθιου ημιμορίου.



Στο **σχήμα 12** απεικονίζεται η διαχρονική εξέλιξη της εφαρμογής των απεικονιστικών τεχνικών στις ραγοειδίτιδες.

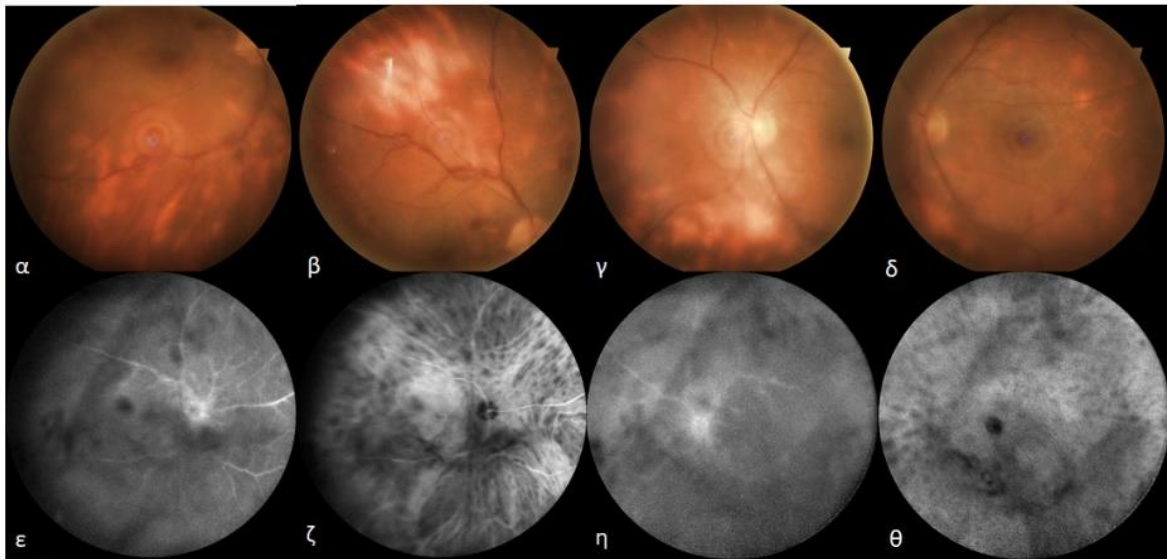


Σχήμα 12. Η συμβολή της απεικόνισης στην διαγνωστική προσέγγιση των ραγοειδιτίδων

Πρέπει να αναφερθεί ότι η ICGA συνέβαλε ιδιαίτερα στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας πολλών μορφών χοριοειδίτιδας, κάνοντας διάκριση μεταξύ χοριοτριχοειδοπάθειας (π.χ. φλεγμονώδεις χοριοτριχοειδοπάθειες, MEWDS, APMPEE, πολυεστιακή χοριοειδίτιδα, PIC, έρπουσα χοριοειδίτιδα) και χοριοειδίτιδες του στρώματος (π.χ. νόσος VKH, BCR, συμπαθητική οφθαλμία, σαρκοείδωση, φυματίωση, σύφιλη). Η δε έκταση και εντόπιση των αλλοιώσεων, όπως καταδεικνύονται με την ICGA, αποτελούν οδηγούς για την επιλογή της θεραπείας και προγνωστικούς δείκτες **[εικόνα 3]**.

Η φλουороαγγειογραφική κατάδειξη του οιδήματος της οπτικής θηλής έδινε το ερέθισμα για την διαφορική διάγνωση αιτίων ραγοειδίτιδας όπως σαρκοείδωση, νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet, οζώδης πολυαρτηρίτιδα, συμπαθητική οφθαλμία, νόσος VKH, APMPEE, σύνδρομο μεταμφίσεσης (κυρίως λέμφωμα), λοίμωξη από *Treponema pallidum*, *Borrelia* spp., *Leptospira* spp., *Bartonella* spp., *Toxoplasma gondii*, αλλά και *Mycobacterium tuberculosis*.

Εικόνα 3.



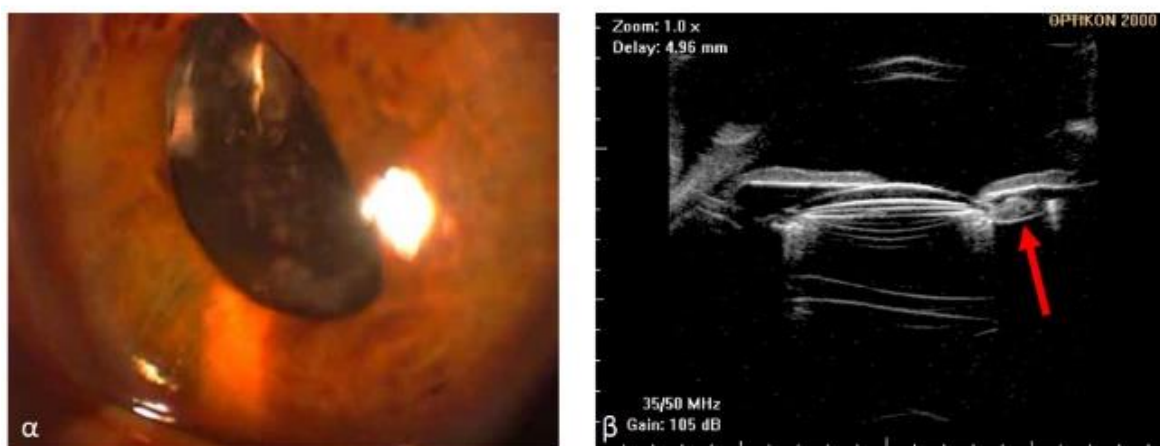
Περίπτωση αμφοτερόπλευρης BCR [HLA-A29 (+)] με τις χαρακτηριστικές αλλοιώσεις του βυθού (α-δ), την προσβολή των φλεβών του αμφιβληστροειδούς (FA) (ε, η) και τις πολλαπλές υποφθορίζουσες εστίες στο επίπεδο του χοριοειδούς (ICGA) (ζ, θ)

Επίσης, η φλουοροαγγειογραφία κάνει τη διάκριση, όσον αφορά την αγγειίτιδα του αμφιβληστροειδούς, σε αρτηρίτιδα (π.χ. ΣΕΛ, οζώδης πολυαρθρίτιδα, σύφιλη και ARN) και φλεβίτιδα (π.χ. σαρκοειδωση, BCR, φυματίωση, νόσος του Eales). Ορισμένα νοσήματα χαρακτηρίζονται από αγγειίτιδα που αφορά τόσο προσβολή των αρτηριών, όσο και των φλεβών του αμφιβληστροειδούς (νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet, σκλήρυνση κατά πλάκας και κοκκιωματώδης πολυαγγειίτιδα).

Πρέπει να τονιστεί ότι οι διαγνωστικές παρακεντήσεις αποτέλεσαν ιδιαίτερα χρήσιμη επεμβατική τεχνική στην διαφορική διάγνωση των ραγοειδιτίδων [πίνακας 22] [εικόνες 4 και 5].

Πίνακας 22. Αξιολόγηση των διαγνωστικών παρακεντήσεων (εξέταση υδατοειδούς ή υαλοειδούς υγρού).	
Είδος εξέτασης	Σημαντική βοήθεια ή συμβολή στη διαφορική διάγνωση (% περιστατικών)
Κυτταρομετρία ροής	89%
PCR	87%*
Κυτταρολογική εξέταση	81%
Καλλιέργειες	70%**
Συντομογραφίες PCR: Polymerase chain reaction Παρατηρήσεις *Επί κλινικής υποψίας **Επί υποψίας σηπτικής λοίμωξης	

Εικόνα 4.



Χρόνια υποτροπιάζουσα πρόσθια ραγοειδίτιδα (**α**) με ατελή κορικό αποκλεισμό, ένα χρόνο μετά την εγχείρηση καταρράκτη και ένθεση ενδοφακού οπισθίου θαλάμου, οφειλόμενου σε φλεγμονώδη μάζα (κόκκινο βέλος) πίσω από την ίριδα, όπως φαίνεται στο UBM (**β**). Με την παρακέντηση και την καλλιέργεια υλικού από την περιοχή αυτή επιβεβαιώθηκε η υποψία *Propionibacterium acnes* που ήταν η αιτία μετεγχειρητικής ενδοφθαλμίτιδας όψιμης εμφάνισης (σύνδρομο μεταμφίεσης).

Εικόνα 5.

Άνδρας 40 ετών με ετερόπλευρη πανραγοειδίτιδα, αμφιβληστροειδικές διηθήσεις και αγγειίτιδα. Η PCR του υδατοειδούς υγρού ήταν θετική για *Herpes Zoster Virus* (Αρχικό στάδιο οξείας αμφιβληστροειδικής νέκρωσης πριν την εμφάνιση της κλασσικής κλινικής εικόνας).

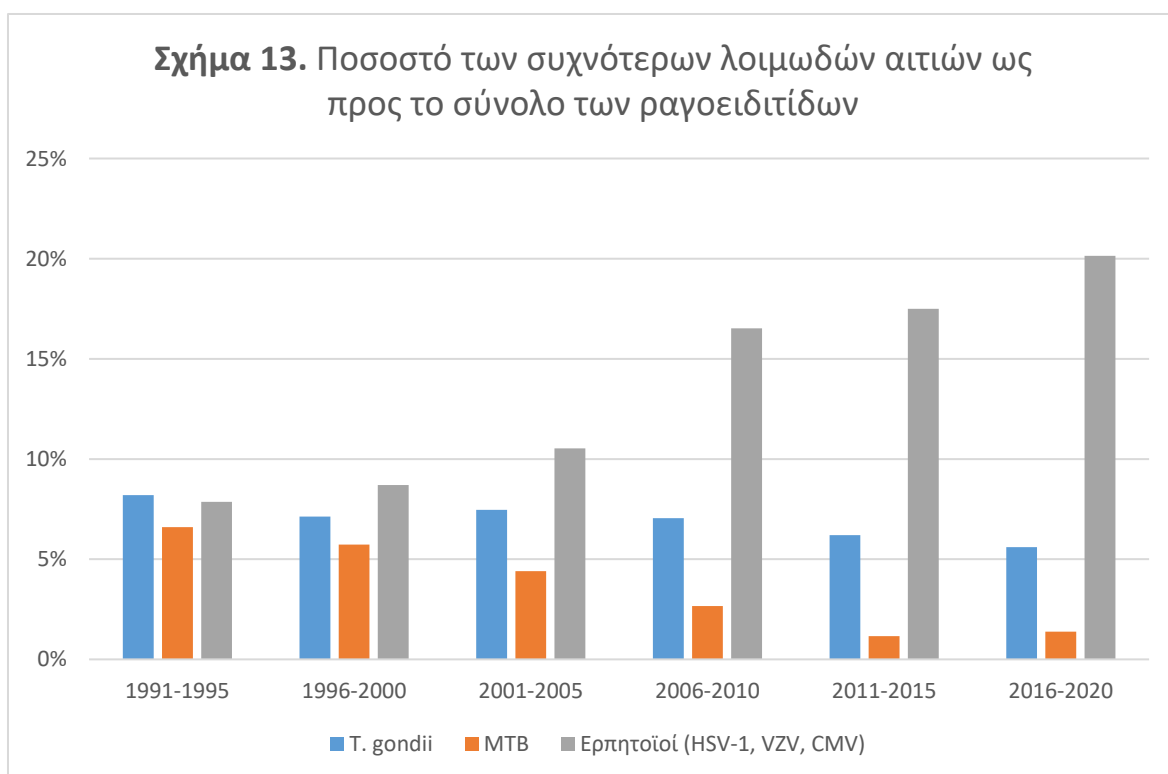
Μία επιμέρους ανάλυση της επίπτωσης των διαφόρων αιτιών (λοιμωδών ή μη λοιμωδών) ανά πενταετία παρουσιάζεται στους **πίνακες 23 και 24**. Η διακύμανση διαχρονικά φαίνεται καλύτερα στα διαγράμματα των **σχημάτων 13-15**.

Πίνακας 23. Επίπτωση των λοιμωδών αιτιών ανά πενταετία						
Αίτιο	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2015	2016-2020
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	26	33	40	31	19	21
Σπειροχαίτες	4	4	15	16	12	13
<i>Brucella spp.</i>	0	5	10	13	17	11
<i>Bartonella spp.</i>	0	0	5	5	7	8
<i>Toxoplasma gondii</i>	32	41	68	82	101	85
<i>Toxocara canis</i>	2	4	9	7	4	5
HSV-1	19	38	60	141	201	200
VZV/HZV	12	11	31	41	71	96
CMV	0	1	5	10	13	10
Εντεροϊοί	0	0	16	26	39	30
Άλλα αίτια	1	5	13	28	17	35
Συντομογραφίες						
CMV: Cytomegalovirus, HSV-1: Herpes Simplex Virus 1, VZV/HZV: Varicella Zoster Virus						

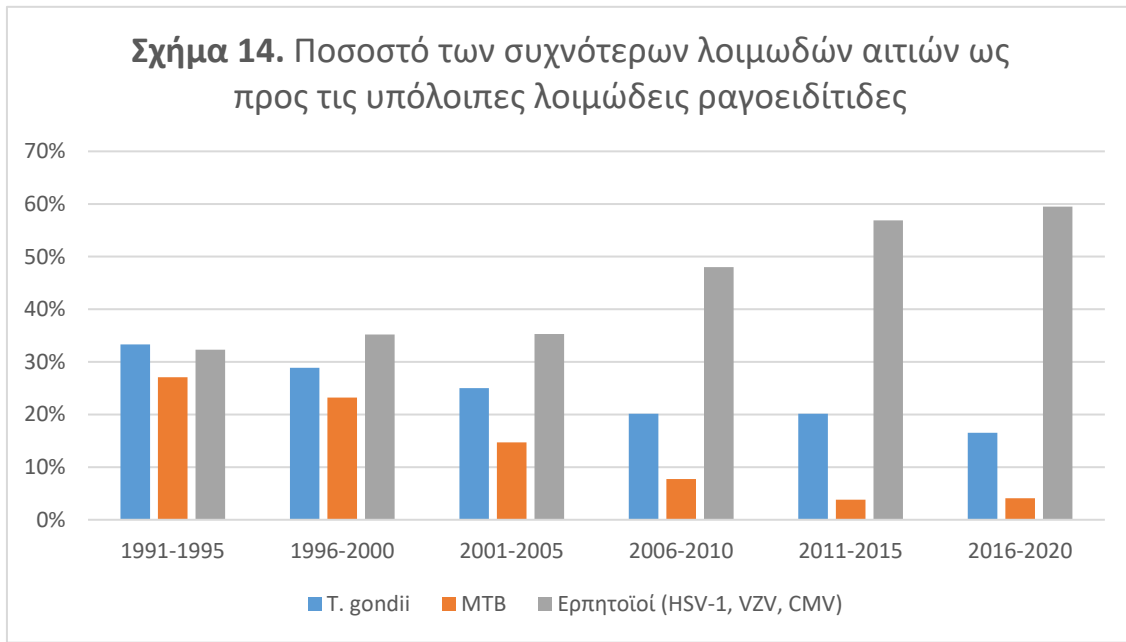
Πίνακας 24. Επίπτωση των μη λοιμωδών αιτιών ανά πενταετία						
Αίτιο	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2015	2016-2020
Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	10	16	22	25	48	37
Εντεροπαθητικές νόσοι	3	3	12	14	13	8
Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα	11	22	22	21	25	20
Σαρκοείδωση	10	30	52	60	107	89
Νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet	7	20	31	26	25	22
Σύνδρομο Λευκών κηλίδων*	8	10	40	48	120	106

Ραγοειδικό σύνδρομο Fuchs	6	14	18	13	16	11
Αντιδραστικές ραγοειδίτιδες	10	20	20	30	87	76
Φακοαναφυλακτική ραγοειδίτιδα	5	5	30	34	30	37
Φαρμακογενείς ραγοειδίτιδες	0	0	11	27	20	14
Άλλα αίτια	10	8	38	90	129	144
*και νόσοι που εμφανίζονται με λευκές κηλίδες						

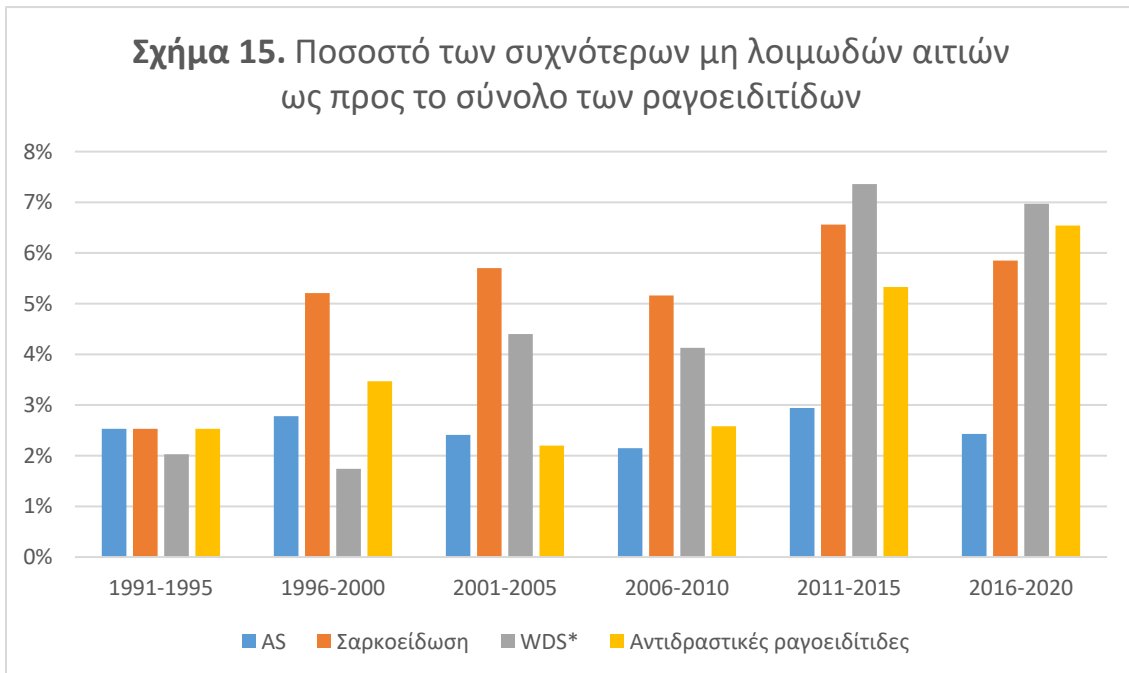
Στο **σχήμα 13** καταδεικνύεται η σημαντική αύξηση της επίπτωσης ραγοειδίτιδων από ερπητοϊούς κατά την τελευταία δεκαπενταετία.



Στα **σχήματα 13** και **14** καταδεικνύεται η σημαντική αύξηση της επίπτωσης των ραγοειδίτιδων που οφείλονται σε ερπητοϊούς κατά την τελευταία δεκαπενταετία, ενώ παρατηρείται σημαντική μείωση του ποσοστού των σχετιζόμενων με *M. tuberculosis* ραγοειδίτιδων, σε σχέση με την προηγούμενη δεκαπενταετία.



Στο **σχήμα 15** παρουσιάζεται κατά την τελευταία δεκαπενταετία μία αύξηση της επίπτωσης κυρίως των Συνδρόμων Λευκών Κηλίδων (και των παρεμφερών οντοτήτων), καθώς και των αντιδραστικών ραγοειδίτιδων, γεγονός που οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην ορθότερη διαγνωστική προσέγγιση.

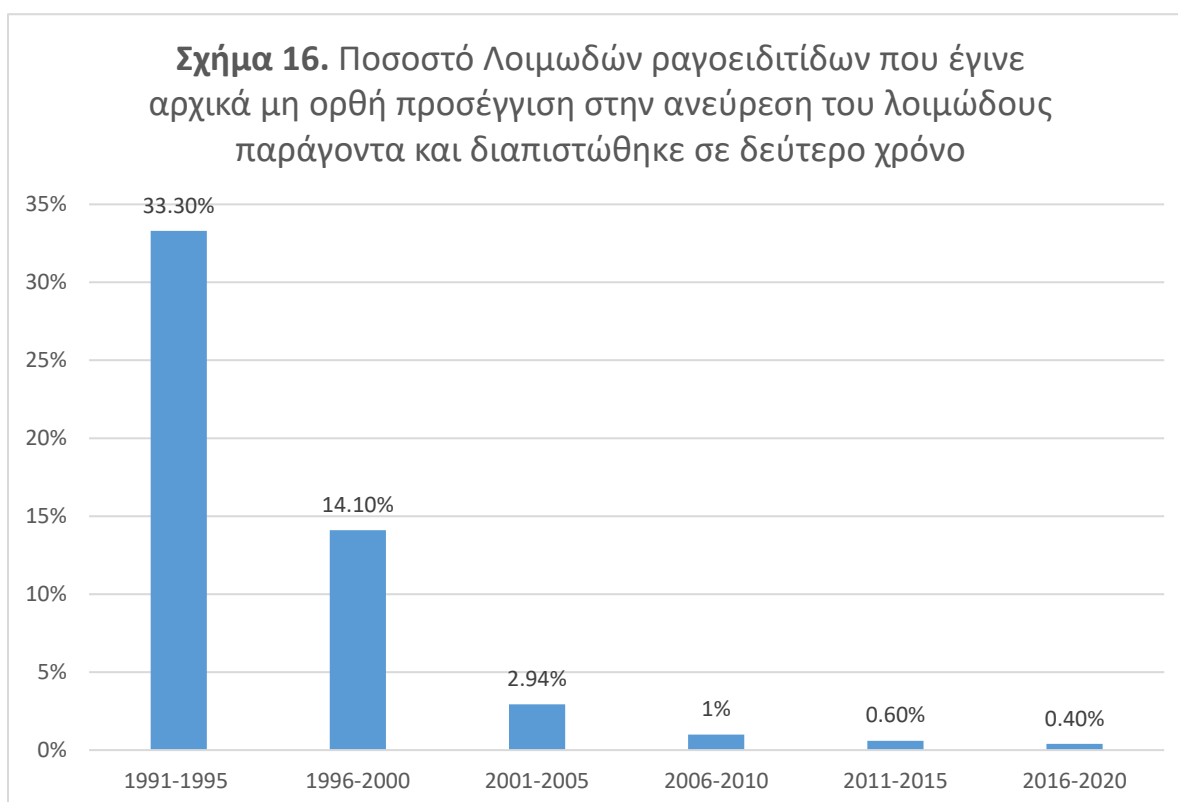


Ειδικότερα σε σχέση με τη διάγνωση των αντιδραστικών ραγοειδιτίδων συνέβαλαν τα ακόλουθα:

- Λεπτομερέστερο ιστορικό του ασθενούς
- Συμβολή ιατρών άλλων ειδικοτήτων, συμπεριλαμβανομένων των Ωτορινολαρυγγολόγων και των Οδοντιάτρων, και των σχετικών απεικονιστικών και εργαστηριακών εξετάσεων

Στο τέλος των επιμέρους αναλύσεων που αφορούν στην διαγνωστική προσέγγιση των ραγοειδιτίδων και των συνδρόμων μεταμφίσεως πρέπει να τονισθεί ότι η σημαντική βελτίωση της διαγνωστικής δεινότητας ήταν εφικτή λόγω του συνεχώς αυξανόμενου βαθμού συνεργασίας με τις διάφορες παθολογικές ειδικότητες (Ρευματολογία, Πνευμονολογία, Γαστρεντερολογία, Αιματολογία, Ογκολογία, Νεφρολογία, Νευρολογία και Παιδιατρική), όπως φαίνεται από την μελέτη του αρχαιακού υλικού.

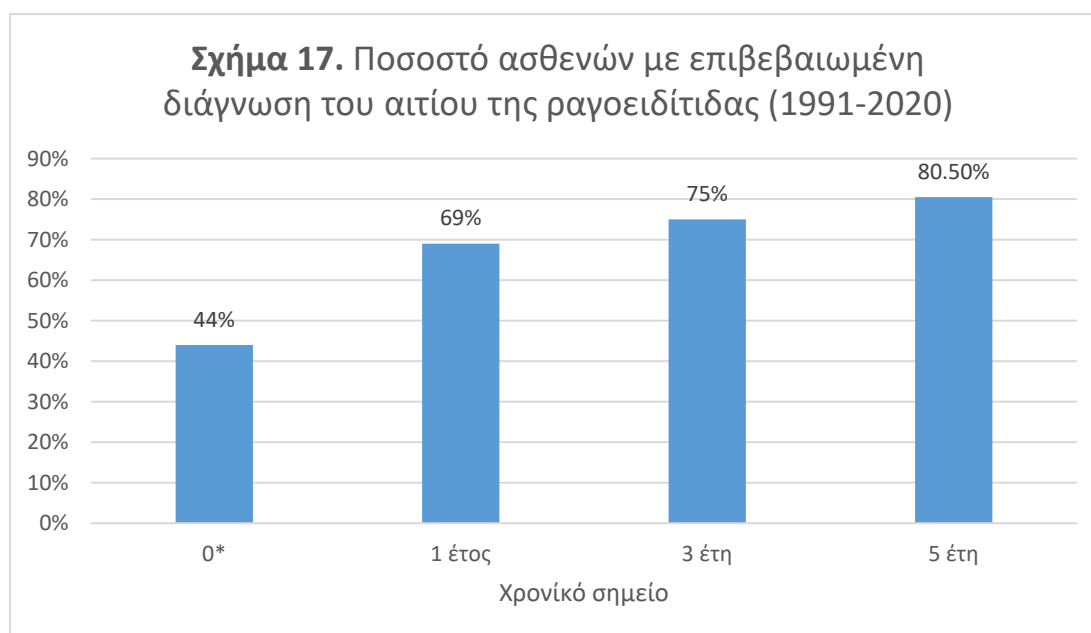
Η επιτυχέστερη αυτή διαγνωστική προσέγγιση είχε ως αποτέλεσμα και την διαχρονική μείωση του ποσοστού σφάλματος στην αρχική προσέγγιση, όπως καταδεικνύεται στο διάγραμμα του **σχήματος 16**.



Για την ολοκλήρωση του διαγνωστικού προφίλ των ραγοειδίτιδων που μελετήθηκαν αναφέρονται στον **πίνακα 25** και οι περιπτώσεις ασθενών με ραγοειδίτιδα από περιοχές εκτός ελληνικής επικράτειας. Είναι σημαντικό να επισημάνουμε από πλευράς διαγνωστικής προσέγγισης ότι σε ασθενείς από χώρες όπως η Αλβανία και η Δημοκρατία της Βόρειας Μακεδονίας, καθώς και χώρες της Λατινικής Αμερικής, Ασίας και Αφρικής υπερέρχουν τα αίτια των λοιμωδών ραγοειδίτιδων.

Πίνακας 25. Ασθενείς με ραγοειδίτιδα από περιοχές εκτός ελληνικής επικράτειας		
Περιοχή	Αιτία ραγοειδίτιδας	Αριθμός
Κύπρος	Λοιμώδεις ραγοειδίτιδες (37.5%)	9
	Μη λοιμώδεις ραγοειδίτιδες (62.5%)	15
Αλβανία	Λοιμώδεις ραγοειδίτιδες (53%)	204
	Μη λοιμώδεις ραγοειδίτιδες (46%)	177
	Σύνδρομο μεταμφίεσης (1%)	4
Δημοκρατία Βόρειας Μακεδονίας	Λοιμώδεις ραγοειδίτιδες (100%)	2
Ε.Ε. και Η.Β.	Λοιμώδεις ραγοειδίτιδες (34.6%)	9
	Μη λοιμώδεις ραγοειδίτιδες (65.4%)	17
Λατινική Αμερική, Ασία και Αφρική	Λοιμώδεις ραγοειδίτιδες (73.3%)	11
	Μη λοιμώδεις ραγοειδίτιδες (27.7%)	4
Συντομογραφίες		
Ε.Ε.: Ευρωπαϊκή Ένωση, Η.Β.: Ηνωμένο Βασίλειο		

Μία ακόμη παρατήρηση σχετικά με τον εντοπισμό του αιτίου της ραγοειδίτιδας αφορά το χρονικό σημείο που τέθηκε η τελική διάγνωση μετά την πρώτη διαγνωστική διερεύνηση του ασθενούς. Στο **σχήμα 17** περιγράφεται το ποσοστό των ασθενών με επιβεβαιωμένη διάγνωση κατά την πρώτη διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση («χρονικό σημείο 0*»), στο 1 έτος, καθώς και στα 3 και 5 έτη. Το γράφημα αυτό αναδεικνύει πως η τακτική και μακροπρόθεσμη παρακολούθηση των ραγοειδικών ασθενών σε βάθος πενταετίας συμβάλλει σημαντικά στην ανεύρεση του αιτίου της ραγοειδίτιδας. Στο σύνολο της περιόδου 1991-2020, κατά την πρώτη διερεύνηση τέθηκε διάγνωση στο 44% των ασθενών, ενώ σε 1, 3 και 5 έτη το ποσοστό επιβεβαιωμένης διάγνωσης αυξανόταν σταδιακά φτάνοντας περίπου στο 81% στην 5ετία. Οι ραγοειδίτιδες χωρίς αιτιολογική συσχέτιση μετά από το πέρας της πενταετίας θεωρήθηκαν ως ιδιοπαθείς.



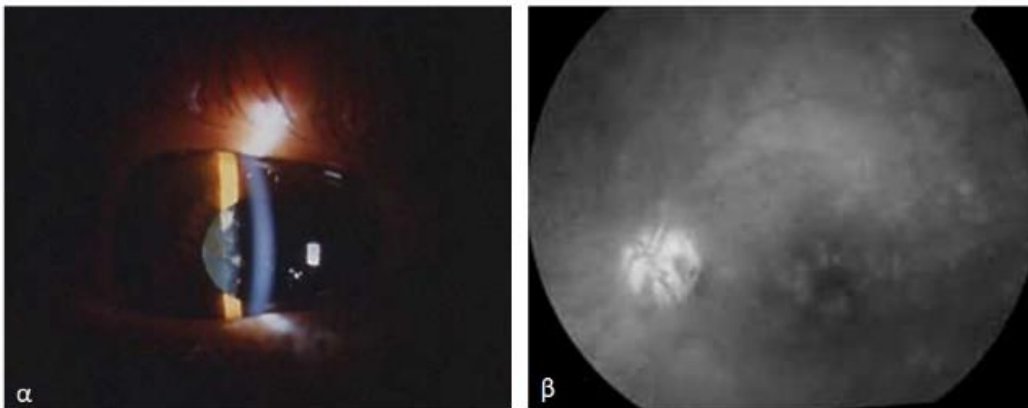
Οι οφθαλμικές επιπλοκές των ραγοειδικών ασθενών που εξετάστηκαν στο τμήμα Οφθαλμικών Φλεγμονών και Λοιμώξεων, καθώς και η θεραπευτική τους αντιμετώπιση (όπου αυτό ήταν αναγκαίο ή εφικτό) παρουσιάζονται στον **πίνακα 26**. Οι τρεις συχνότερες επιπλοκές, με σημαντική διαφορά ως προς τις υπόλοιπες, ήταν ο καταρράκτης (30.14%), το κυστικό οίδημα της ωχράς (14.26%) και το γλαύκωμα (10.53%) (ασθενείς του **πίνακα 26**). Οι λοιπές επιπλοκές περιλαμβάνουν την υποτονία, την φθίση του οφθαλμού, τη ζωνοειδή κερατοπάθεια, καθώς και διαταραχές που αφορούν το υαλοειδές (π.χ. αιμορραγία ή θολερότητες) ή το βυθό (π.χ. αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς ή επιωχρική μεμβράνη).

Πίνακας 26. Επιπλοκές ραγοειδιτίδων			
Επιπλοκή	Ασθενείς	Οφθαλμοί	Αντιμετώπιση (ασθενείς/οφθαλμοί)
1. Καταρράκτης	1866	1998	Εγχείρηση καταρράκτη 1155/1223 *(Στο ΠΓΝΙ 711/782)
2. Κυστικό οίδημα ωχράς	883	1084	(βλ. κείμενο και σχετικούς πίνακες αποτελεσμάτων)
3. Γλαύκωμα	652	720	TRAB+MMC ή GDD/MIGS 387/410 *(Στο ΠΓΝΙ 284 / 303)
4. Υποτονία	69	72	
5. Φθίση	42	42	
6. Ζωνοειδής κερατοπάθεια (Band keratopathy)	49	61	
7. Αποκόλληση αμφιβληστροειδούς	78	78	Εγχείρηση αποκόλλησης 65 / 65
8. Αιμορραγία υαλοειδούς	69	70	Υαλοειδεκτομή 36 / 36
9. Θολερότητες υαλοειδούς	328	349	Υαλοειδεκτομή 244 / 250
10. Νεοαγγείωση χοριοειδούς	104	109	PDT ή anti-VEGF 53 / 54
11. Νεοαγγείωση αμφιβληστροειδούς	83	90	Laser φωτοπηξία 72 / 72
12. Απόφραξη αγγείων αμφιβληστροειδούς	402	430	
13. Ατροφία κεφαλής οπτικού νεύρου	105	109	
14. Επιωχρική μεμβράνη (ERM)	589	656	Υαλοειδεκτομή & peeling 250 / 250
15. Οπή ωχράς	35	36	Υαλοειδεκτομή 28 / 28
16. Άλλες επιπλοκές ωχράς	180	183	
Συνομογραφίες: ERM: Epiretinal membrane, GDD: Glaucoma drainage device, MIGS: Minimal Invasive Glaucoma Surgery, MMC: Mitomycin-C, PDT: Photodynamic therapy, TRAB: Trabeculectomy, VEGF: Vascular endothelial growth factor			

Σύμφωνα με την ανάλυση των αρχείων, οι επιπλοκές των ραγοειδίτιδων παρουσιάζονται ως αποτέλεσμα διαφόρων παραγόντων, πολλές φορές και ως συνδυασμός των παραγόντων αυτών, και έχουν σαφή σχέση με την φλεγμονή και τη σχετιζόμενη δημιουργία αθροιστικών καταστροφών στους οφθαλμικούς ιστούς **[εικόνα 6]** με συνέπεια την διαταραχή της ανατομικής ακεραιότητας και της λειτουργίας του οφθαλμού ως αισθητηρίου οργάνου. Οι παράγοντες αυτοί (όπως καταγράφονται) είναι οι ακόλουθοι, όσον αφορά την φλεγμονή από ραγοειδίτιδα:

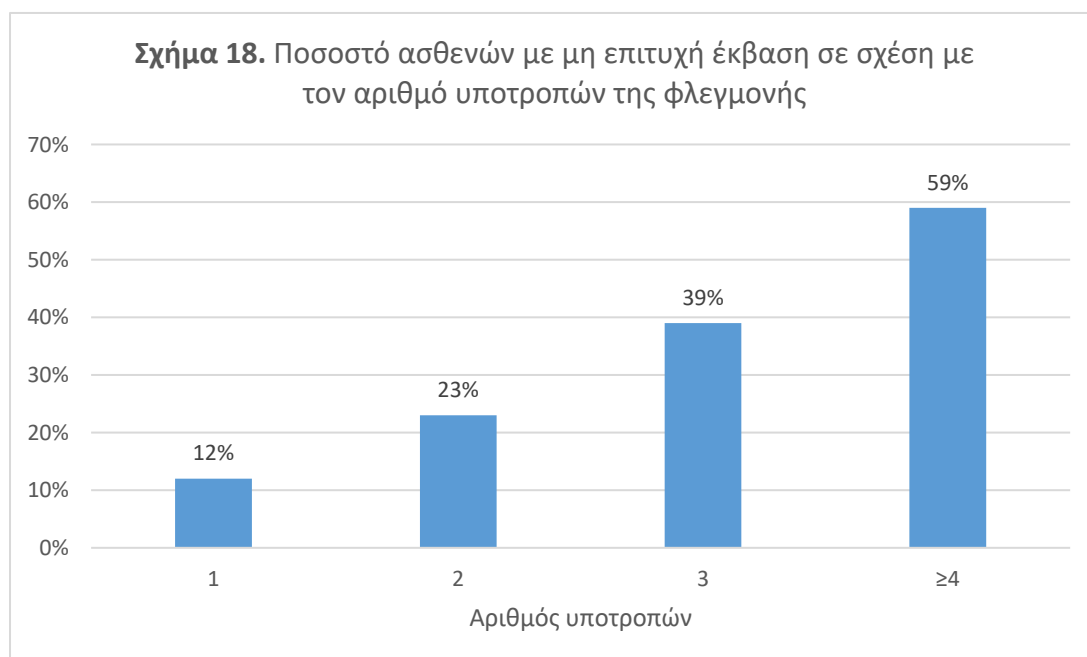
- Βαρύτητα της φλεγμονής
- Αίτιο της φλεγμονής **[πίνακας 27]**
- Συχνότητα υποτροπών **[σχήμα 18]**
- Μη σωστή εφαρμογή της θεραπείας
- Παρατεταμένη ή αρχικά ανενεργής φλεγμονή **[σχήμα 19]**

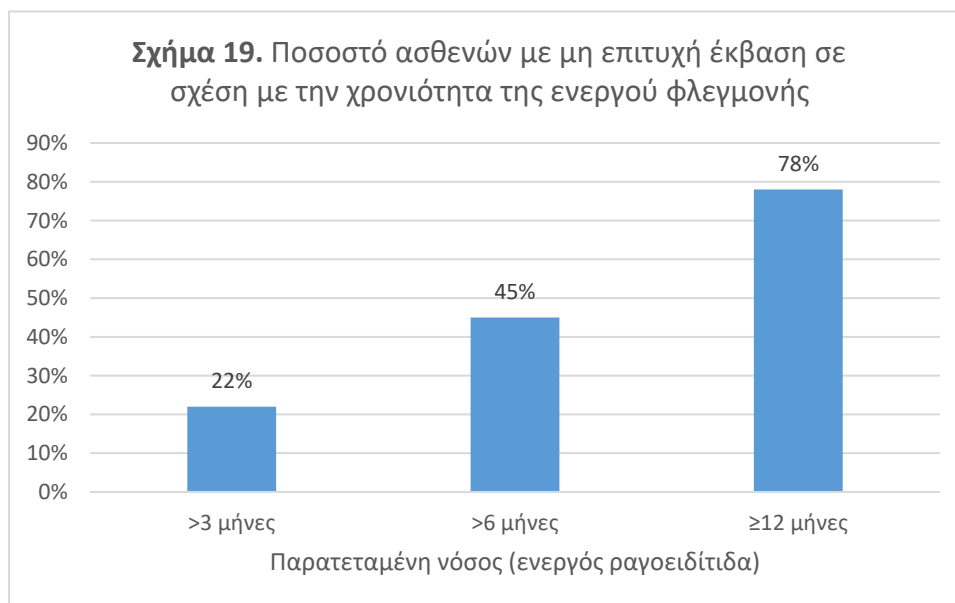
Εικόνα 6.



Άνδρας 38 ετών [HLA-B51 (+)] με πανραγοειδίτιδα επί νόσου Αδαμαντιάδη-Behçet (πληρούσε όλα τα διαγνωστικά κριτήρια: ραγοειδίτιδα, άφθες στοματικού βλεννογόνου και έλκη στο όσχεο) και επιπλοκές από τη χρόνια φλεγμονή. **(α)** καταρράκτης και **(β)** κυστικό οίδημα ωχράς.

Πίνακας 27. Συσχέτιση κακής έκβασης (οπτική οξύτητα, τουλάχιστον στον έναν οφθαλμό, χαμηλότερη από 3/10) και υποκείμενης νόσου ή αιτίας ραγοειδίτιδας	
Νόσος	Ποσοστό ασθενών με κακή έκβαση
ARN	63.6%
Έρπουσα χοριοειδίτιδα	52.4%
<i>Toxocara canis</i>	51.6%
Σύνδρομο VKH	50%
Συμπαθητική οφθαλμία	48.5%
Μείζονα συστηματικά σύνδρομα με αγγειίτιδα ή σκληροραγοειδίτιδα	41.9%
BCR	40%
Ενδογενής ενδοφθαλμίτιδα	38.3%
<i>Treponema pallidum</i>	26.08%
ABD	21.37%
MTB	20.46%
Συντομογραφίες:	
ABD: Adamantiades-Behçet disease, BCR: Birdshot chorioretinopathy, MTB: Mycobacterium tuberculosis, VKH: Vogt-Koyanagi-Harada	





Πρέπει ωστόσο, να τονισθεί και ο ρόλος της οξείας ραγοειδίτιδας με κυτταρική αντίδραση $\geq 3+$ σε περιστατικά που προσέρχονται καθυστερημένα σε σχέση με την τελική έκβαση, γιατί η σοβαρή φλεγμονώδης αντίδραση του προσθίου θαλάμου παρατηρήθηκε ότι συνεπάγεται συχνότερα δημιουργία καταρράκτη και άλλων επιπλοκών από το πρόσθιο ημιμόριο (κυρίως γλαύκωμα). Παρομοίως, για το οπίσθιο ημιμόριο, η παρατεταμένη παρουσία υαλίτιδας, καθώς και haze του υαλοειδούς $\geq 3+$ παρατηρήθηκε να συνδυάζεται συχνότερα με επιπλοκές όπως το κυστικό οίδημα της ωχράς και οι επιωχρικές μεμβράνες.

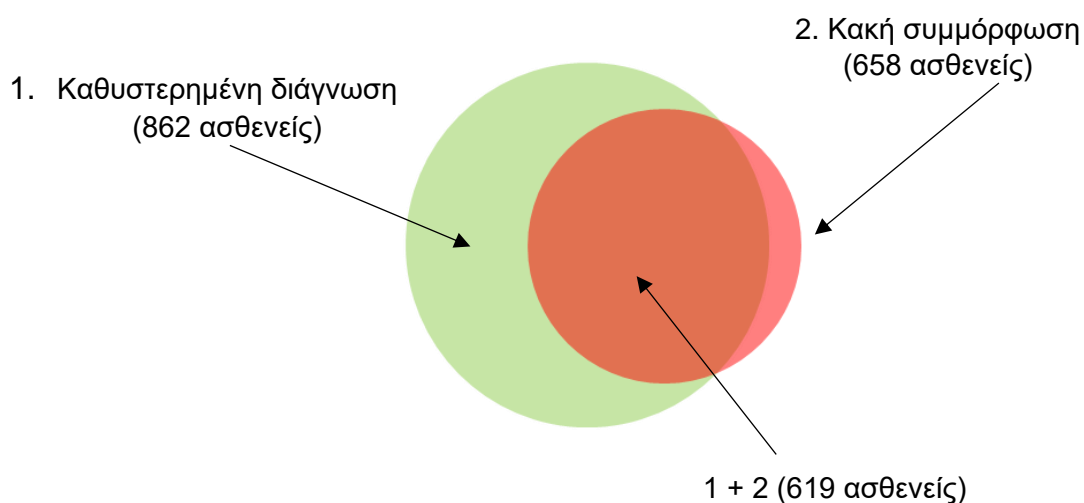
Σε ορισμένες περιπτώσεις που η ραγοειδίτιδα συνυπάρχει σε ασθενείς με πρόσθια νεκρωτική σκληρίτιδα παρατηρήθηκε ότι ο συνδυασμός αυτός είναι δείκτης δυσμενούς πρόγνωσης επειδή υπάρχει κατά κανόνα επιθετικό υποκείμενο αυτοάνοσο νόσημα.

Οι **πίνακες 28** και **29** περιγράφουν ξεχωριστά την συσχέτιση της καθυστερημένης διάγνωσης, καθώς και της συμμόρφωσης του ασθενούς ως προς την θεραπεία με την τελική έκβαση. Τα αποτελέσματα δείχνουν πως τόσο η καθυστέρηση στην διάγνωση, όσο και η μη συμμόρφωση προς τις θεραπείες και την τακτική παρακολούθηση οδηγούν γενικά σε χειρότερο προγνωστικό αποτέλεσμα. Από την άλλη πλευρά, η έγκαιρη διάγνωση με συνεπακόλουθο την κατάλληλη και έγκαιρη θεραπεία, καθώς και η συμμόρφωση του ασθενούς οδηγούν σε στατιστικώς σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα.

Πίνακας 28. Σχέση μεταξύ της καθυστέρησης στη διάγνωση και της τελικής έκβασης			
	Έγκαιρη διάγνωση	Καθυστέρηση στη διάγνωση	Σύνολο
Επιτυχής έκβαση	3548	1411	4959
Πτωχή έκβαση	370	862	1232
Σύνολο	3918	2273	6191
$\chi^2 = 731.9736$, p-value < 0.00001 (στατιστικώς σημαντικό όταν $p < .05$)			

Πίνακας 29. Σχέση μεταξύ της συμμόρφωσης του ασθενούς και της τελικής έκβασης			
	Συμμόρφωση	Μη συμμόρφωση	Σύνολο
Επιτυχής έκβαση	3976	983	4959
Πτωχή έκβαση	574	658	1232
Σύνολο	4550	1641	6191
$\chi^2 = 571.4475$, p-value < 0.00001 (στατιστικώς σημαντικό όταν $p < .05$)			

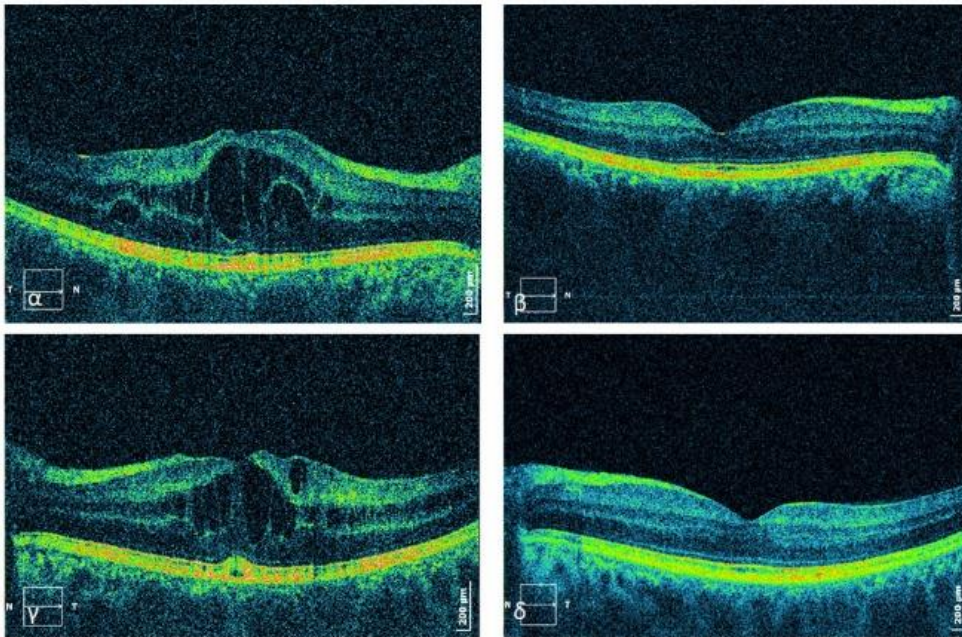
Στο σημείο αυτό, είναι σημαντικό να τονιστεί πως ο συνδυασμός των δύο αυτών παραμέτρων (συμμόρφωση του ασθενούς και έγκαιρη διάγνωση) διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην επιτυχή έκβαση. Στο **σχήμα 20** απεικονίζονται διαγραμματικά οι αναλογίες των ασθενών με κακή συμμόρφωση (658 ασθενείς) και καθυστερημένη διάγνωση (862 ασθενείς). Ο αριθμός των ασθενών που συνδυάζουν αυτές τις δύο παραμέτρους (συνολικά 619 ασθενείς) αντιπροσωπεύουν το 50.2% των ασθενών με πτωχή έκβαση.



Σχήμα 20. Καθυστερημένη διάγνωση και κακή συμμόρφωση του ασθενούς.

Σχετικά με την θεραπευτική αντιμετώπιση των ραγοειδίτιδων, ως προς τις μη λοιμώδεις ραγοειδίτιδες, την πενταετία 1991-1995 κυριαρχούν τα κορτικοστεροειδή (τοπικά και συστηματικά), καθώς και ανοσοτροποποιητικά φάρμακα όπως η μεθοτρεξάτη και η αζαθειοπρίνη. Την επόμενη πενταετία και ειδικότερα στις λεγόμενες ιδιοπαθείς ραγοειδίτιδες αυξάνεται η χρήση της κυκλοσπορίνης-A, ενώ την τελευταία δεκαετία, με κορύφωση την τελευταία πενταετία, η χρήση των βιολογικών παραγόντων **[εικόνες 7 και 8]** και από τους οφθαλμιάτρους αυξάνεται συνεχώς **[σχήμα 21]**.

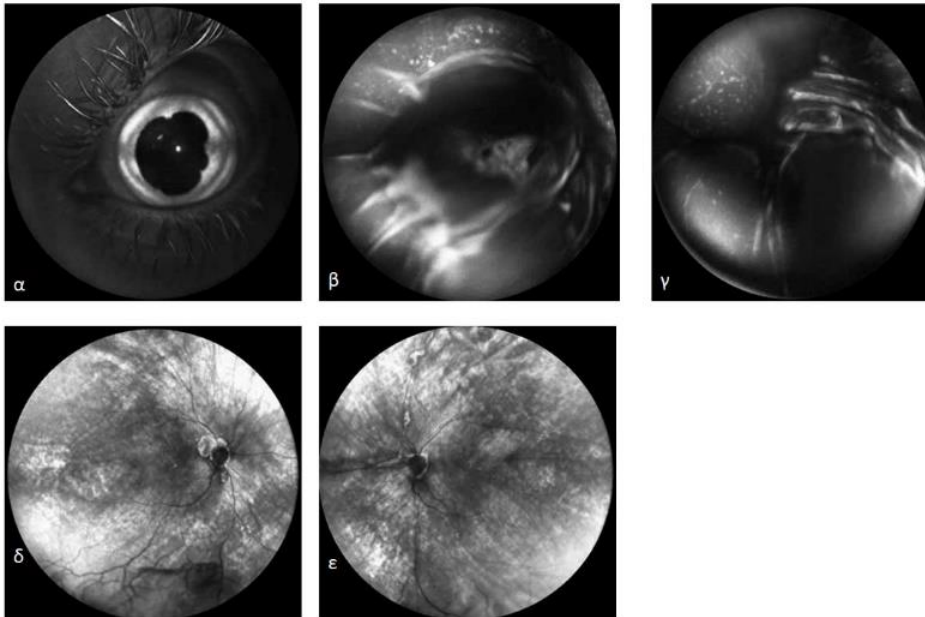
Εικόνα 7.



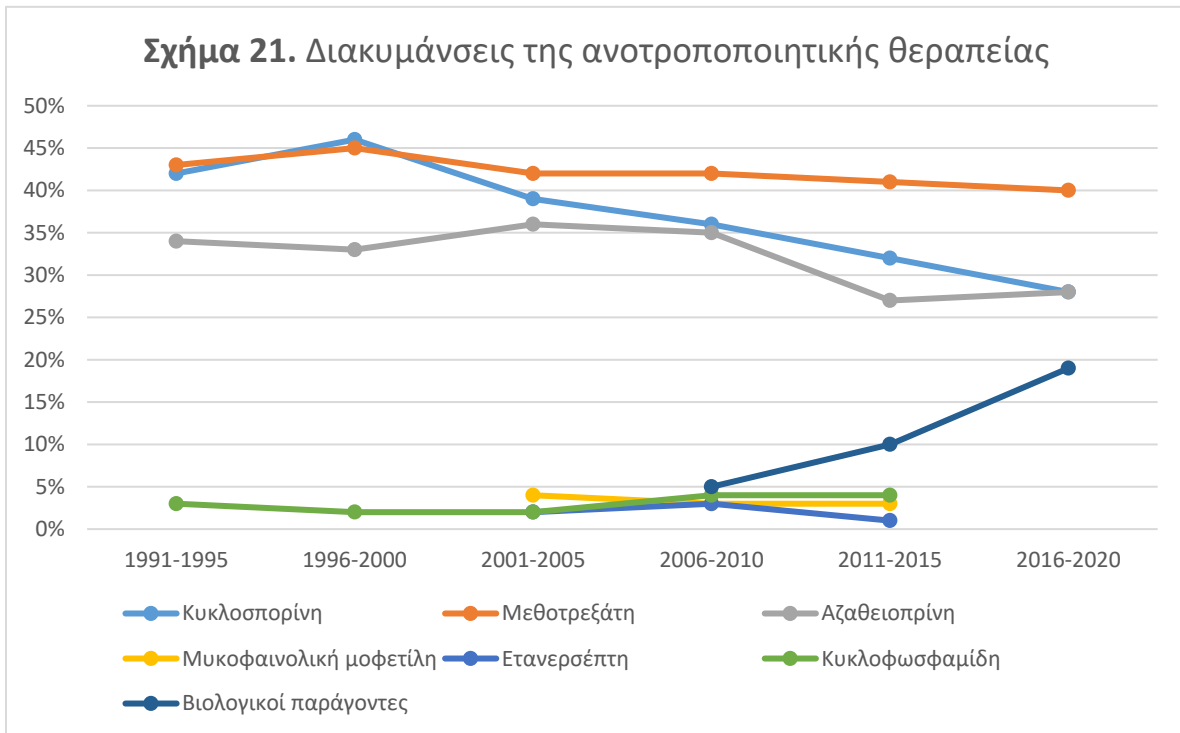
Αμφοτερόπλευρο κυστικό οίδημα χωρίς επί μη λοιμώδους πανραγοειδίτιδας χωρίς ανάδειξη συστηματικής νόσου (follow-up: 7 έτη) σε νεαρό άνδρα.

Πριν την έναρξη θεραπείας [(α) δεξιός οφθαλμός, (γ) αριστερός οφθαλμός] και 6 έτη μετά την εφαρμογή θεραπείας, αρχικά με ενδοϋαλοειδικό εμφύτευμα δεξαμεθαζόνης, ενώ τα τελευταία 4 έτη υπό αγωγή με adalimumab [(β) δεξιός οφθαλμός, (δ) αριστερός οφθαλμός]

Εικόνα 8.



Αμφοτερόπλευρη πανραγοειδίτιδα σε γυναίκα 20 ετών από το Ιράκ με οπίσθιες συνήχειες στον αριστερό οφθαλμό (α) και καθολική ορώδη αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς και στους δύο οφθαλμούς [(β) δεξιός οφθαλμός, (γ) αριστερός οφθαλμός]. Σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada με συνοδά συμπτώματα και σημεία κεφαλαλγία και αλωπεκία. Η εικόνα του βυθού [(δ) δεξιός οφθαλμός, (ε) αριστερός οφθαλμός] μετά την χορήγηση κατάλληλης θεραπείας με κυριότερα φάρμακα τις μεγάλες δόσεις μεθυλπρεδνιζολόνης (ως δόση εφόδου στεροειδών) και το adalimumab.



Στο **σχήμα 22** περιγράφεται η αλλαγή του τρόπου της θεραπευτικής προσέγγισης. Η αναμόρφωση των θεραπευτικών πρωτοκόλλων μετά το 2000 και ξανά μετά το 2010 αφορά και σε νέα φάρμακα και σε νέους συνδυασμούς, καθώς και στον βέλτιστο χρόνο χορήγησής τους. Το ίδιο ισχύει και για τις θεραπείες στις λοιμώδεις ραγοειδίτιδες.



Σχήμα 22. Χαρακτηριστικά της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ραγοειδικών ασθενών ανά πενταετία.

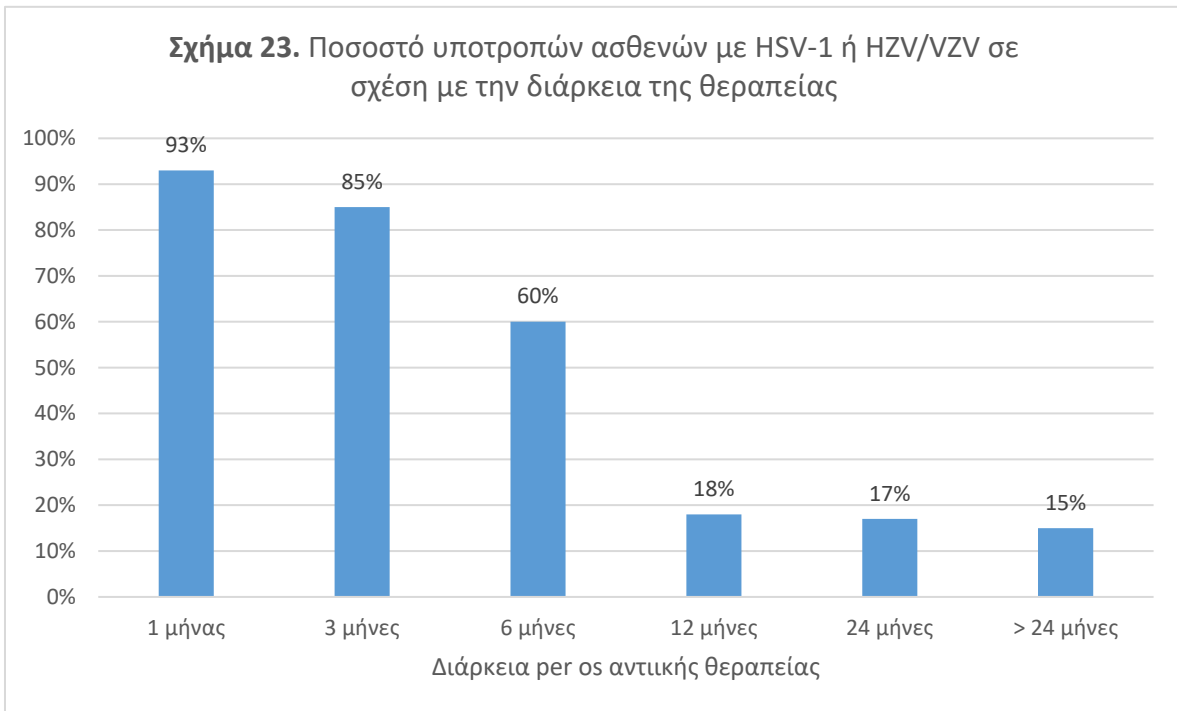
Βασικά σημεία τα οποία χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής είναι τα ακόλουθα:

- Στις μη λοιμώδεις ραγοειδίτιδες που αρχικά θεωρήθηκαν ιδιοπαθείς ή δεν αφορούσαν διακριτές κλινικές οντότητες, το 58.44% των προσθίων ραγοειδίτιδων χρειάστηκε τελικά και συστηματική θεραπεία **[πίνακας 30]**. Γενικά, στις μη λοιμώδεις ραγοειδίτιδες, πλην των συστηματικών κορτικοστεροειδών, τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα παρουσιάζονται στο **σχήμα 21** και και οι τροποποιήσεις των θεραπευτικών πρωτοκόλλων αφορούσαν σε περιπτώσεις μη επαρκούς ελέγχου της φλεγμονής ή/και σε ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων. Παρατηρήθηκε ότι η ανταπόκριση σε βιολογικούς παράγοντες που ως θεραπεία προστέθηκαν ή αντικατέστησαν άλλη προηγούμενη ανοσοτροποποιητική θεραπεία έφθανε το 93%.
- Τα τελευταία δεκαπέντε χρόνια παρατηρήθηκε αύξηση των ενδοϋαλοειδικών ενέσεων με έμφαση στην ενδοϋαλοειδική χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων (π.χ. κλινδαμυκίνη στην τοξοπλάσμική αμφιβληστροχοριοειδίτιδα του οπισθίου πόλου και γκανσικλοβίρη στην οξεία αμφιβληστροειδική νέκρωση), ενώ την τελευταία δεκαετία χρησιμοποιούνται στις μη λοιμώδεις διάμεσες, οπίσθιες και πανραγοειδίτιδες ενδοϋαλοειδικά εμφυτεύματα δεξαμεθαζόνης (0.7mg) **[σχήμα 22]**.
- Τέλος, όσον αφορά την συστηματική θεραπεία λοιμωδών ραγοειδίτιδων τα θεραπευτικά σχήματα παρέμειναν γενικά σταθερά. Πιο συγκεκριμένα,
 - **Τοξοπλάσμωση:** Πυριμεθαμίνη + Σουλφομεθοξαζόλη/Τριμεθοπρίμη ή Κλινδαμυκίνη ή Αζιθρομυκίνη για 1 μήνα,
 - **Φυματίωση:** Ριφαμπικίνη+Ισονιαζίδη για 9 μήνες μαζί με Εθαμβουτόλη τους πρώτους 3 μήνες,
 - **Σπειροχαίτες:** Πενικιλίνη ή Δοξυκυκλίνη αναλόγως του αιτίου για 3 εβδομάδες ή περισσότερο,
 - **Λοίμωξη από Bartonella:** Συνήθως Ριφαμπικίνη+Δοξυκυκλίνη ή Αζιθρομυκίνη+Δοξυκυκλίνη,
 - **Λοίμωξη από Brucella:** Δοξυκυκλίνη ή Σιπροφλοξασίνη ή Ριφαμπικίνη ή Σουλφομεθοξαζόλη/Τριμεθοπρίμη από 1-3 μήνες,

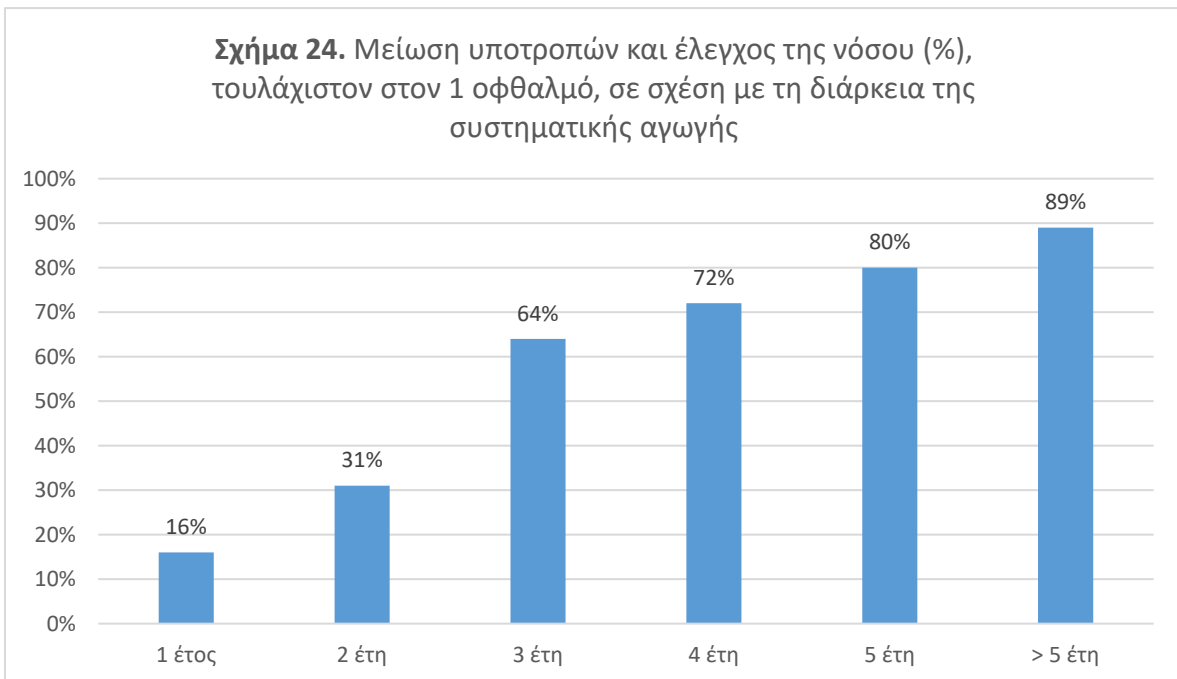
- **Για ερπητικές ραγοειδίτιδες**, στον HSV και στον HZV/VZV αρχικά η συστηματική χορήγηση Ασικλοβίρης περιοριζόταν στους 1-3 μήνες, ενώ τα τελευταία 10-15 χρόνια ακολουθείται το πρωτόκολλο της θεραπείας του 1 έτους. Ιδιαίτερη κατηγορία είναι η ARN όπου της per os αγωγής προηγείται ενδοφλέβια θεραπεία τριών πλέον εβδομάδων σε αντίθεση με τις 10-14 ημέρες κατά την 1^η δεκαετία. Για τον CMV σε σοβαρές οξείες περιπτώσεις χορηγείται συνήθως 10ήμερο ενδοφλέβιο σχήμα Γκανσικλοβίρης (7-14 ημέρες), θεραπευτική προσέγγιση που αφορά βασικά την τελευταία 15ετία, ενώ σε πολλές περιπτώσεις (65% των ραγοειδίτιδων με CMV) είτε αρχίζει με per os χορήγηση Βαλγκανσικλοβίρης είτε η Βαλγκανσικλοβίρη ακολουθεί την ενδοφλέβια θεραπεία με Γκανσικλοβίρη. Η διάρκεια θεραπείας με per os Βαλγκανσικλοβίρη κυμαινόταν στις περιπτώσεις μας από 1-3 μήνες.

Πίνακας 30. Θεραπευτική προσέγγιση των μη λοιμωδών ραγοειδίτιδων με μη γνωστή συστηματική συσχέτιση		
	Αρχική θεραπεία	
	Τοπική θεραπεία	Συστηματική θεραπεία
Πρόσθιες	1338	782
Διάμεσες	-	203
Οπίσθιες	-	180
Πανραγοειδίτιδες	-	308

Οι υποτροπές των ραγοειδίτιδων λόγω HSV-1 ή HZV/VZV, που είναι και τα πιο συχνά αίτια λοιμωδών ραγοειδίτιδων, παρατηρήθηκε ότι μειώθηκαν με την αύξηση της διάρκειας της αντιικής per os θεραπείας (ασικλοβίρη) στους 12 μήνες. Η περαιτέρω παράταση της θεραπείας δεν φαίνεται να μειώνει αντίστοιχα το ποσοστό των υποτροπών [σχήμα 23].



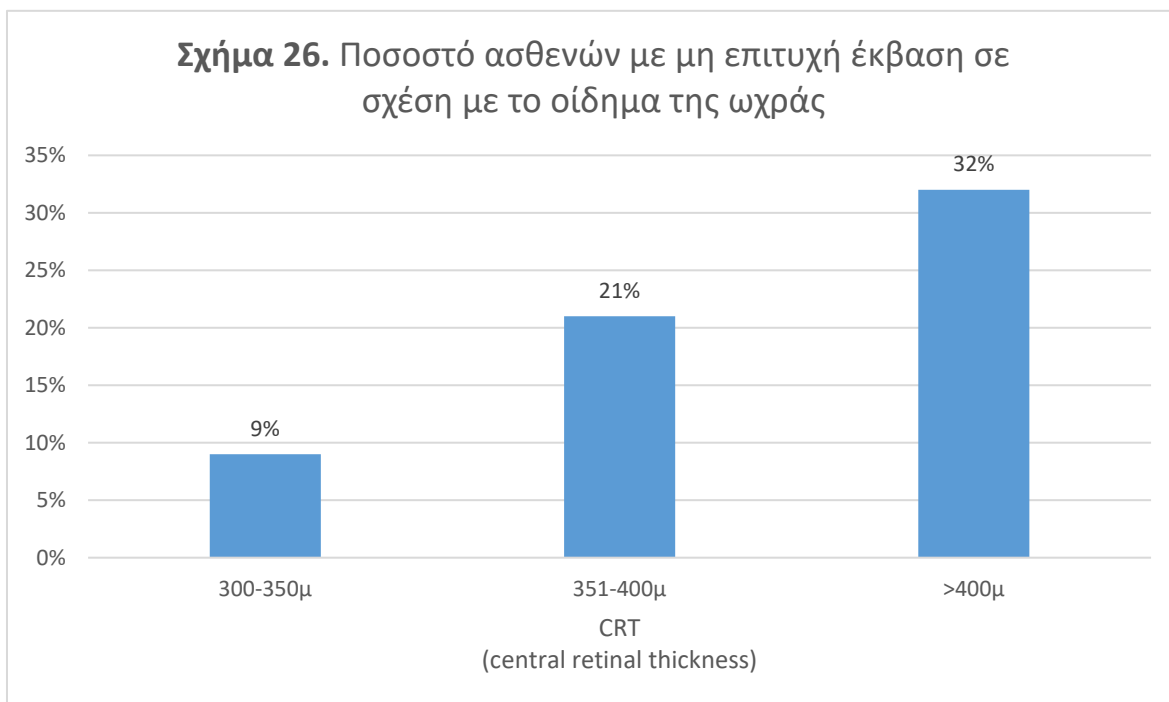
Σε σχέση με τις μη λοιμώδεις ραγοειδίτιδες, η μείωση των υποτροπών και ο έλεγχος της φλεγμονής συσχετίζεται θετικά με τη διάρκεια της συστηματικής αγωγής [σχήμα 24].



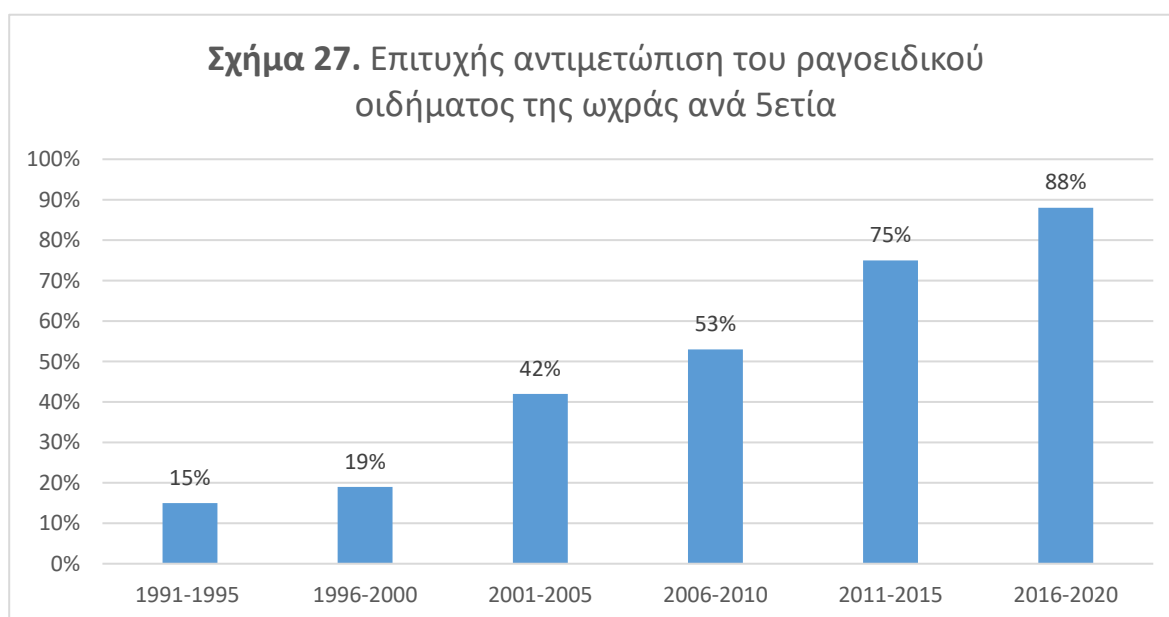
Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι συχνότερες επιπλοκές των ραγοειδιτίδων ήταν ο καταρράκτης, το οίδημα της ωχράς και το γλαύκωμα. Το ποσοστό επιτυχούς έκβασης του ραγοειδικού καταρράκτη αυξήθηκε σταδιακά κατά την διάρκεια των 30 ετών [σχήμα 25], και αυτό, σύμφωνα με τα δεδομένα από το αρχειακό υλικό, συμβαδίζει με τον καλύτερο έλεγχο της φλεγμονής, την αποτελεσματικότερη περιεγχειρητική αγωγή και την βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών.

Όσον αφορά το ραγοειδικό οίδημα της ωχράς, που μπορεί να είναι κυστικό ή διάχυτο, εκτεταμένο ή περιορισμένο, χαμηλό ή υψηλό (η τελευταία κατηγορία εκφράζεται ως αύξηση του πάχους του κεντρικού αμφιβληστροειδούς σε μm), παρατηρήθηκε ότι η αύξηση του πάχους του οιδήματος πάνω από 350 μm και ιδιαίτερα πάνω από 400 μm αυξάνει την πιθανότητα μη επιτυχούς έκβασης γιατί συνδυάζεται και με άλλες επιπλοκές (όπως επιωχρική μεμβράνη ή σπηή ωχράς, η τελευταία ιδιαίτερα στο υψηλό κυστικό οίδημα) [σχήμα 26]. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε ένα ποσοστό ραγοειδιτίδων παρατηρήθηκε σε απουσία τυπικού οιδήματος της ωχράς αύξηση του πάχους του κεντρικού αμφιβληστροειδούς, όχι όμως πάνω από 330 μm , που συνήθως υποχωρούσε με τη θεραπεία. Το συγκεκριμένο απεικονιστικό εύρημα παρατηρήθηκε σε ποσοστό 8% των ραγοειδιτίδων και από αυτές στο 95% δεν εξελίχθηκε σε οίδημα της ωχράς (διάχυτο ή κυστικό). Στις παραπάνω παρατηρήσεις συνέβαλε ιδιαίτερα η απεικονιστική εξέταση με οπτική τομογραφία συνοχής.





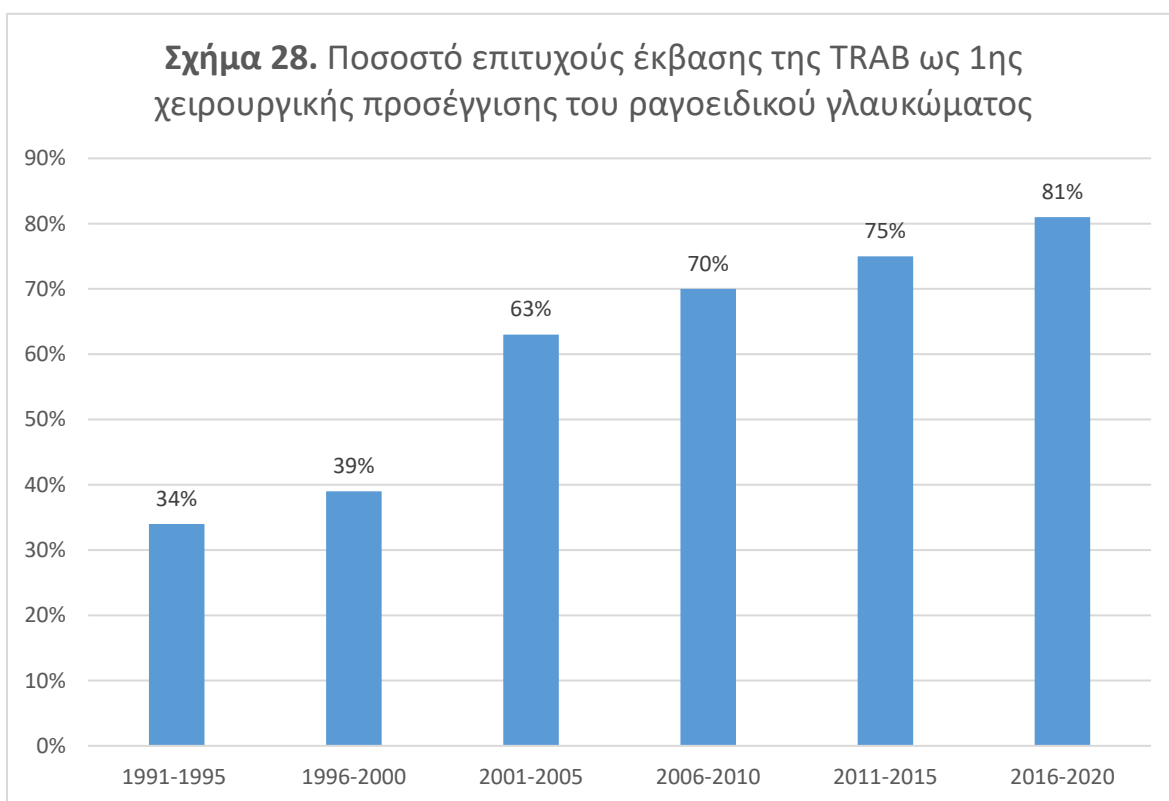
Λαμβάνοντας υπόψη την σοβαρότητα του ραγοειδικού οιδήματος της ωχράς ως προς την έκβαση, η προσπάθεια για την επιτυχή αντιμετώπιση της επιπλοκής αυτής των ραγοειδιτίδων είναι σημαντική θεραπευτική παράμετρος. Η επιτυχής αντιμετώπιση του ραγοειδικού οιδήματος της ωχράς βελτιώθηκε διαχρονικά λόγω των νεότερων θεραπευτικών προσεγγίσεων [πίνακας 31, σχήμα 27].



Πίνακας 31. Επιτυχής αντιμετώπιση του ραγοειδικού οιδήματος της ωχράς ανά 5ετία		
Χρονική περίοδος	Συνολικός αριθμός οφθαλμών με ΚΟΩ	Ποσοστό οφθαλμών με επιτυχή αντιμετώπιση του ΚΟΩ
1991-1995	75	15%
1996-2000	122	19%
2001-2005	184	42%
2006-2010	206	53%
2011-2015	267	75%
2016-2020	230	88%

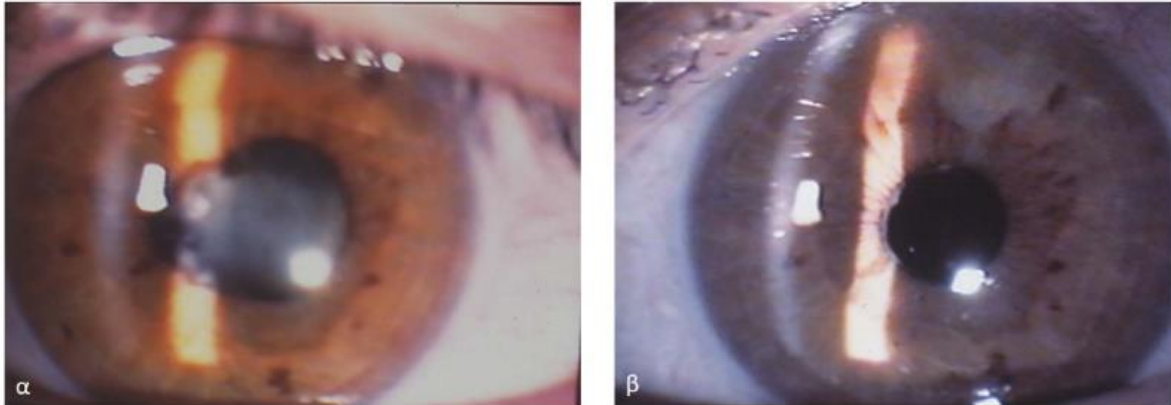
Παρατηρήσεις: Ως επιτυχής αντιμετώπιση του ΚΟΩ θεωρήθηκε η πλήρης εξάλειψη του οιδήματος και οπτική οξύτητα ίση ή μεγαλύτερη από 3/10.

Το ραγοειδικό γλαύκωμα αποτελεί την 3^η πιο συχνή επιπλοκή των ραγοειδίτιδων [πίνακας 26]. Σύμφωνα με τα στοιχεία του πίνακα 26, το 57% των γλαυκωματικών οφθαλμών από ραγοειδίτιδα υποβλήθηκε τελικά σε χειρουργική επέμβαση [Τραμπεκουλεκτομή (TRAB) ή Glaucoma Drainage Device (GDD) ή Minimal Glaucoma Invasive Surgery (MIGS)]. Η πλειονότητα των περιπτώσεων χειρουργήθηκε στο ΠΓΝΙ. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η πρώτη χειρουργική προσέγγιση ήταν τραμπεκουλεκτομή με μιτομυκίνη-C (MMC) και αφορούσε τους 372 από τους 410 οφθαλμούς (δηλαδή σε ποσοστό 90.73% η 1^η αρχική χειρουργική προσέγγιση, επί αποτυχίας της φαρμακευτικής θεραπείας, ήταν η TRAB+MMC). Στις περιπτώσεις που χρειάστηκε επανάληψη χειρουργικής θεραπείας χρησιμοποιήθηκε GDD (BAERVELDT® Glaucoma Implant ή Ahmed® Glaucoma Valve) ή MIGS (EX-PRESS® Glaucoma Filtration Device Procedure). Το ποσοστό επιτυχούς έκβασης της TRAB ως 1^{ης} χειρουργικής προσέγγισης του ραγοειδικού γλαυκώματος αυξήθηκε την τελευταία δεκαπενταετία και ιδιαίτερα την τελευταία πενταετία [σχήμα 28], και αυτό οφείλεται στη βελτίωση των θεραπευτικών πρωτοκόλλων, της προεγχειρητικής προετοιμασίας, καθώς και της μετεγχειρητικής παρακολούθησης, ώστε να υπάρχει απουσία ενεργού φλεγμονής.



Τόσο στο ραγοειδικό γλαύκωμα, όσο και στον ραγοειδικό καταρράκτη παρατηρήθηκε ότι η τρίμηνη προεγχειρητική περίοδος με ελάχιστη ή απύουσα φλεγμονή ήταν βασικός παράγων επιτυχούς έκβασης **[εικόνες 9 και 10]**. Από την σφαιρική μελέτη των περιπτώσεων προκύπτει ότι σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις η προεγχειρητική περίοδος ήταν τρεις μήνες ή και περισσότερο στην συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων με καταρράκτη ή γλαύκωμα (96% των οφθαλμών). Σε σχέση με την φαρμακευτική θεραπεία του ραγοειδικού γλαυκώματος η τάση της Κλινικής (Τμήμα Οφθαλμικών Φλεγμονών) ήταν να αποφεύγονται τα προσταγλανδινικά ανάλογα, όχι μόνο επί ενεργού φλεγμονής, αλλά και επί ήρεμου οφθαλμού, ιδίως στις περιπτώσεις ερπητικών ραγοειδίτιδων.

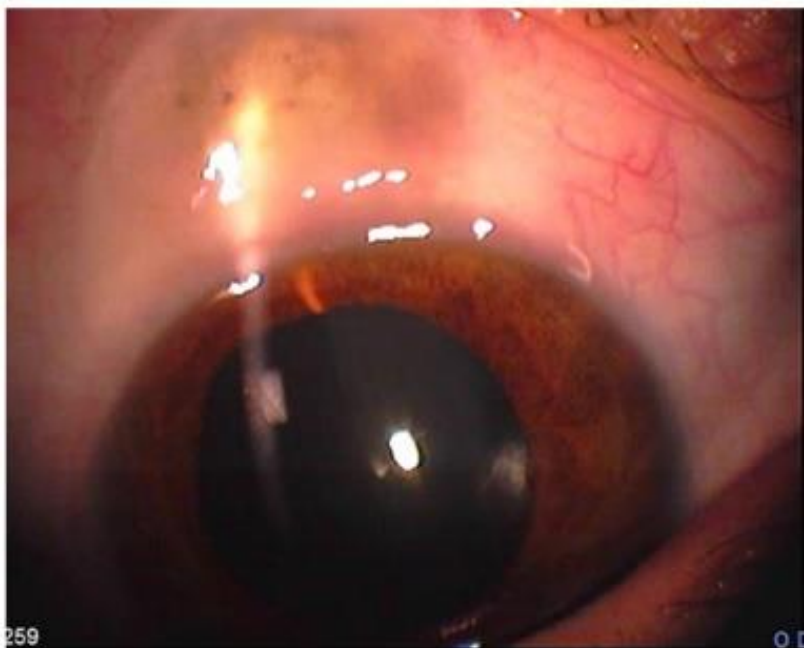
Εικόνα 9.



(α) Ραγοειδικός καταρράκτης με οπίσθιες συνέχειες σε ασθενή με σαρκοείδωση, με χαρακτηριστικά οζίδια Κοερρε στο κορικό χείλος.

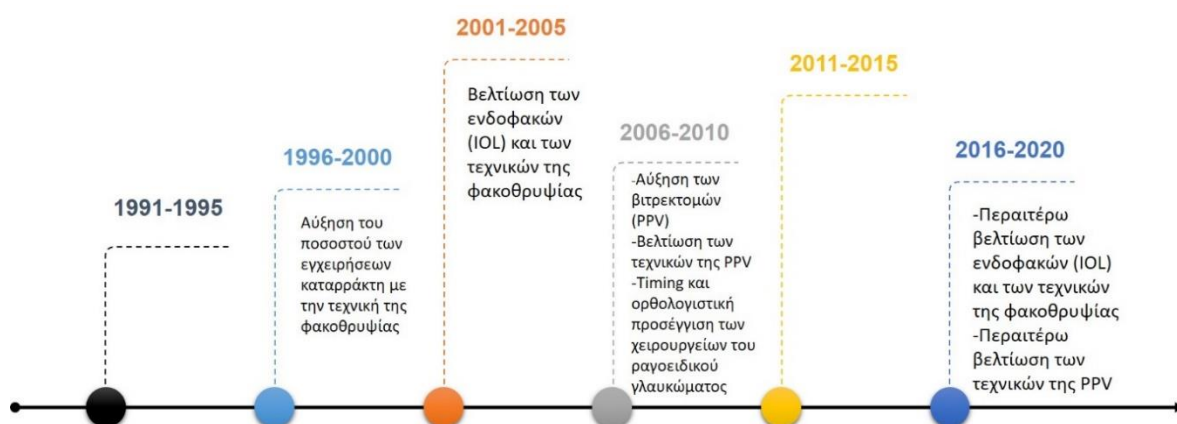
(β) Επιτυχής έκβαση με τη βοήθεια της κατάλληλης περιεγχειρητικής αγωγής μετά από εγχείρηση φακοθρυψίας και ένθεση υδρόφοβου ακρυλικού ενδοφακού οπισθίου θαλάμου.

Εικόνα 10.



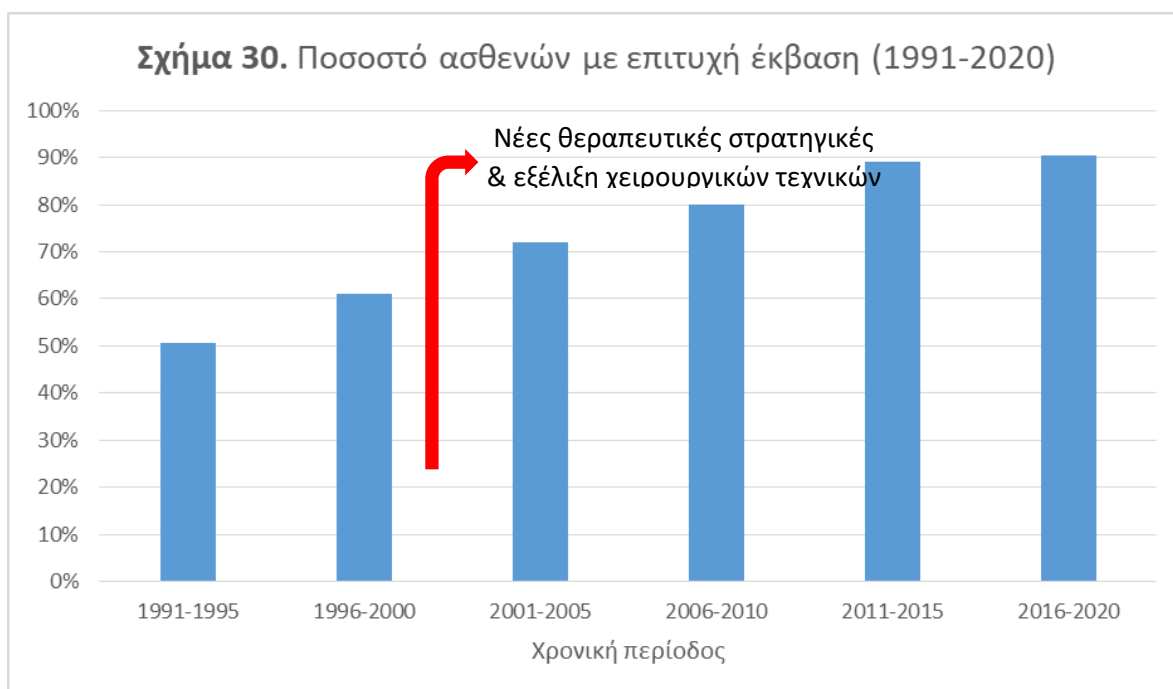
Χειρουργηθέν ραγοειδικό γλαύκωμα (TRAB + MMC) σε ασθενή με πρόσθια ραγοειδίτιδα από HSV-1 (χαρακτηριστική είναι η ιριδοπληγία), υπό κάλυψη με συστηματική ασικλοβίρη. 1 χρόνο μετά την εγχείρηση ενδοφθάλμια πίεση 10mmHg.

Τα χαρακτηριστικά της χειρουργικής της αντιμετώπισης των επιπλοκών των ραγοειδιτίδων ανά πενταετία που εξηγούν τόσο την βελτίωση μετεγχειρητικά, όσο και την βελτίωση της τελικής έκβασης παρουσιάζονται στο **σχήμα 29**, όπου φαίνεται η εξέλιξη των χειρουργικών τεχνικών του προσθίου και του οπισθίου ημιμορίου.



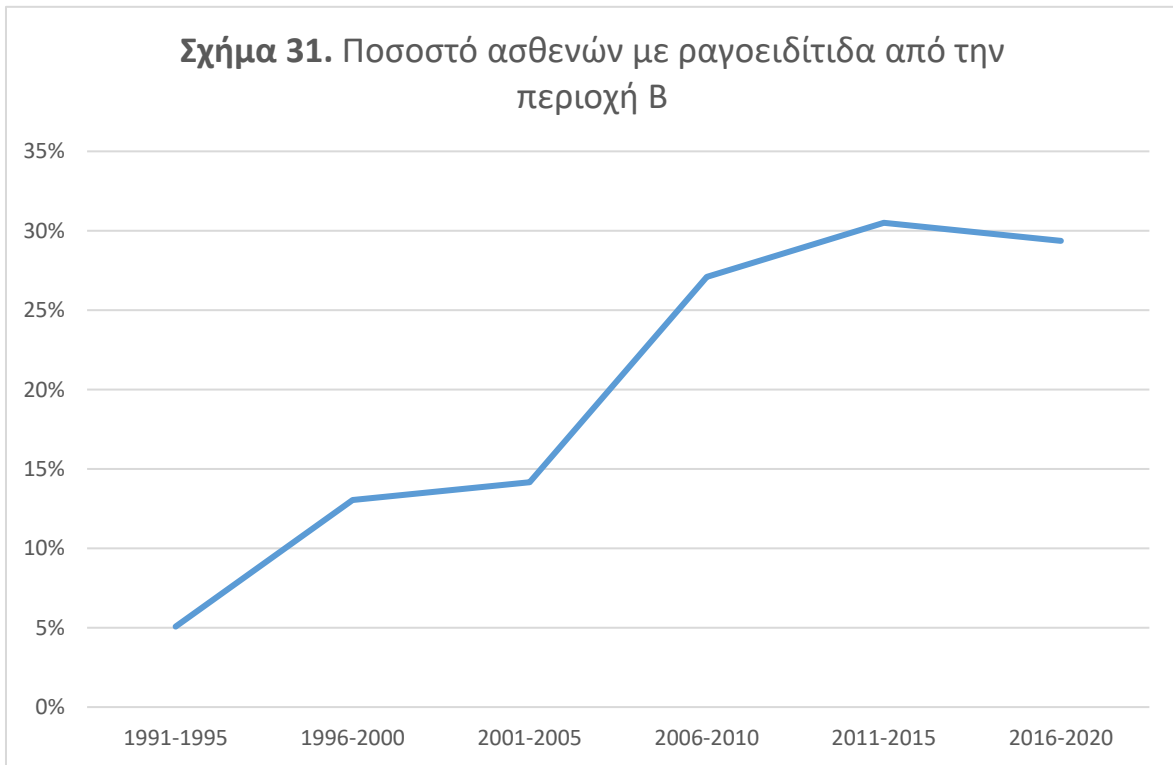
Σχήμα 29. Χαρακτηριστικά της χειρουργικής αντιμετώπισης των επιπλοκών των ραγοειδιτίδων ανά πενταετία.

Μελετώντας προσεκτικά τον τρόπο διαχείρισης των ραγοειδικών ασθενών κατά το μελετώμενο χρονικό διάστημα (1991-2020) παρατηρείται μία σταδιακή βελτίωση της τελικής έκβασης των ασθενών (**σχήμα 30**). Πιο συγκεκριμένα, συγκρίνοντας τα αποτελέσματα της θεραπευτικής αντιμετώπισης ανά πενταετία επιβεβαιώνεται η αύξηση του ποσοστού των ασθενών με επιτυχή έκβαση. Το ποσοστό αυτό, το οποίο την πενταετία 1991-1995 ήταν 50.50%, αυξήθηκε σε 72% την πενταετία 2001-2005, φτάνοντας τελικά το 90.50% την πενταετία 2016-2020.



Οι αυξανόμενοι δείκτες επιτυχίας τόσο στη διάγνωση, όσο και τη θεραπεία των ραγοειδίτιδων είχαν ως αποτέλεσμα την αύξηση του αριθμού των εξεταζόμενων ασθενών με ραγοειδίτιδα που προέρχονταν από την περιοχή Β της ελληνικής επικράτειας **[πίνακας 8]**, δηλαδή από περιοχές εκτός της Ηπείρου, της Αιτωλοακαρνανίας, της Κέρκυρας και της Λευκάδας, όπως φαίνεται στην διαγραμματική απεικόνιση του **σχήματος 31**.

Το γεγονός αυτό είχε ως συνέπεια την σταδιακή αύξηση του αριθμού των ασθενών που ανήκουν στον αστικό πληθυσμό, κυρίως από την Αττική ή την ευρύτερη περιοχή της Θεσσαλονίκης, αλλά και άλλα αστικά κέντρα. Διαπιστώνεται μία στατιστικώς σημαντική υπεροχή των μη λοιμωδών αιτίων στον αστικό πληθυσμό και των λοιμωδών αιτίων στον αγροτικό πληθυσμό **[πίνακας 32]**.



Πίνακας 32. Αίτια ραγοειδίτιδας αναλόγως του πληθυσμού (ελληνική επικράτεια)

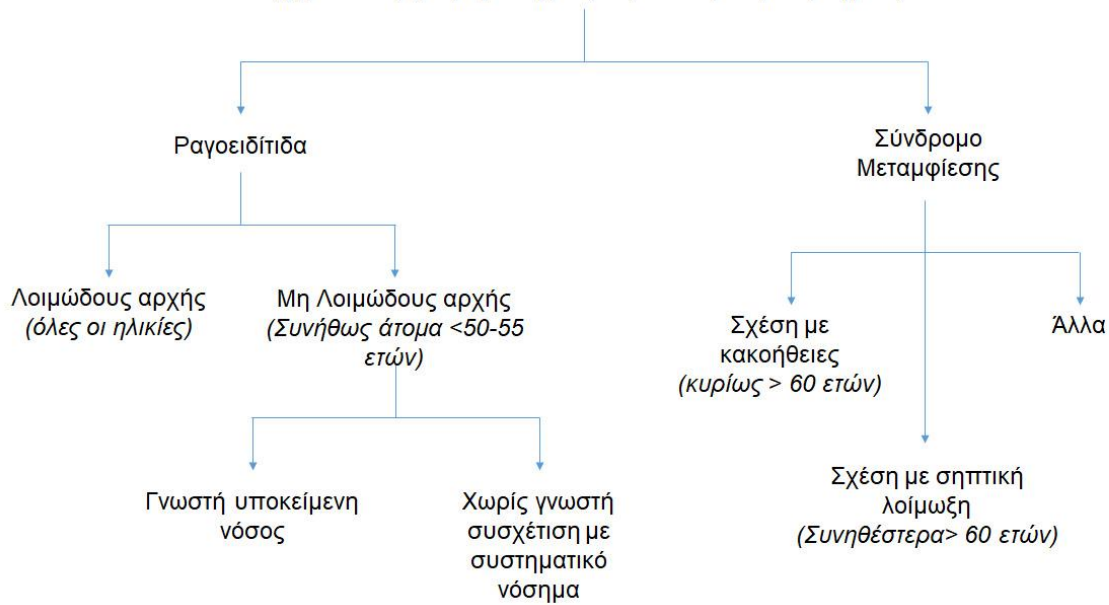
	Λοιμώδη αίτια	Μη Λοιμώδη αίτια	Σύνολο
Αστικός πληθυσμός	609	1634	2243
Αγροτικός πληθυσμός	1081	2274	3355
Σύνολο	1690	3908	5598

$\chi^2 = 16.392$, $p\text{-value} = 0.000052$ (στατιστικώς σημαντικό όταν $p < .05$)

Από την καταγραφή, την ανάλυση και την επεξεργασία του υλικού των ασθενών με ραγοειδίτιδα, όπως αποτυπώνεται ανωτέρω στους πίνακες και τα διαγράμματα, προκύπτουν ως τελικό αποτέλεσμα της μελέτης οι διαγνωστικοί και θεραπευτικοί αλγόριθμοι που παρατίθενται ακολούθως.

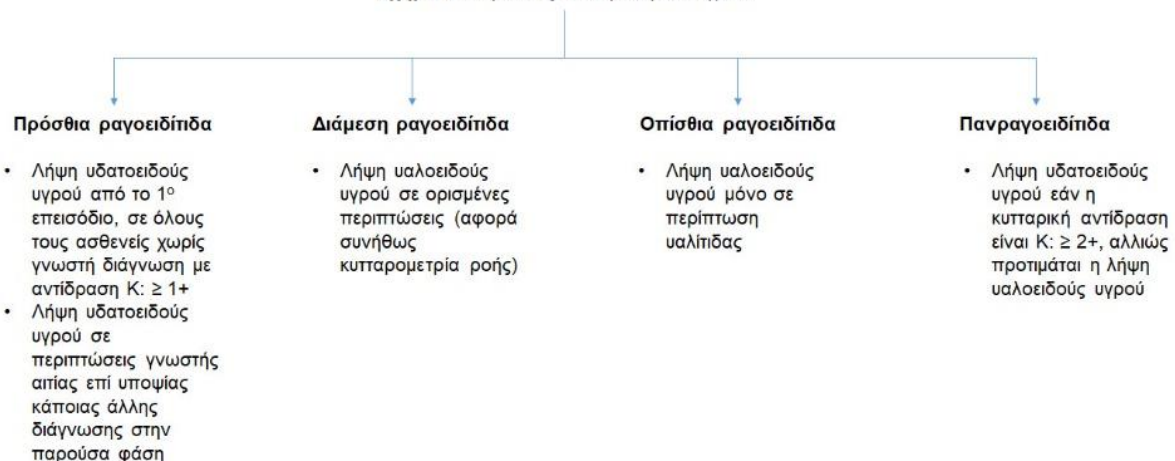
Οι διαγνωστικοί αλγόριθμοι αφορούν τα **σχήματα 32-38**.

Σχήμα 32. Αρχική προσέγγιση στην ενδοφθάλμια φλεγμονή



Ο αποκλεισμός λοιμώδους ραγοειδίτιδας είναι κριτικής σημασίας όσο το δυνατόν νωρίτερα για την αποφυγή εφαρμογής λανθασμένης θεραπείας. Στα δε σύνδρομα μεταμφίεσης η καθυστέρηση στην αποκάλυψη της υποκείμενης διαταραχής μπορεί να αποβεί μοιραία, όχι μόνο για τον οφθαλμό, αλλά και για τη ζωή του ασθενούς.

Σχήμα 33. Εξετάσεις ενδοφθάλμιων υγρών



- Λήψη υδατοειδούς υγρού από το 1^ο επεισόδιο, σε όλους τους ασθενείς χωρίς γνωστή διάγνωση με αντίδραση K: $\geq 1+$
- Λήψη υδατοειδούς υγρού σε περιπτώσεις γνωστής απίας επί υποψίας κάποιας άλλης διάγνωσης στην παρούσα φάση

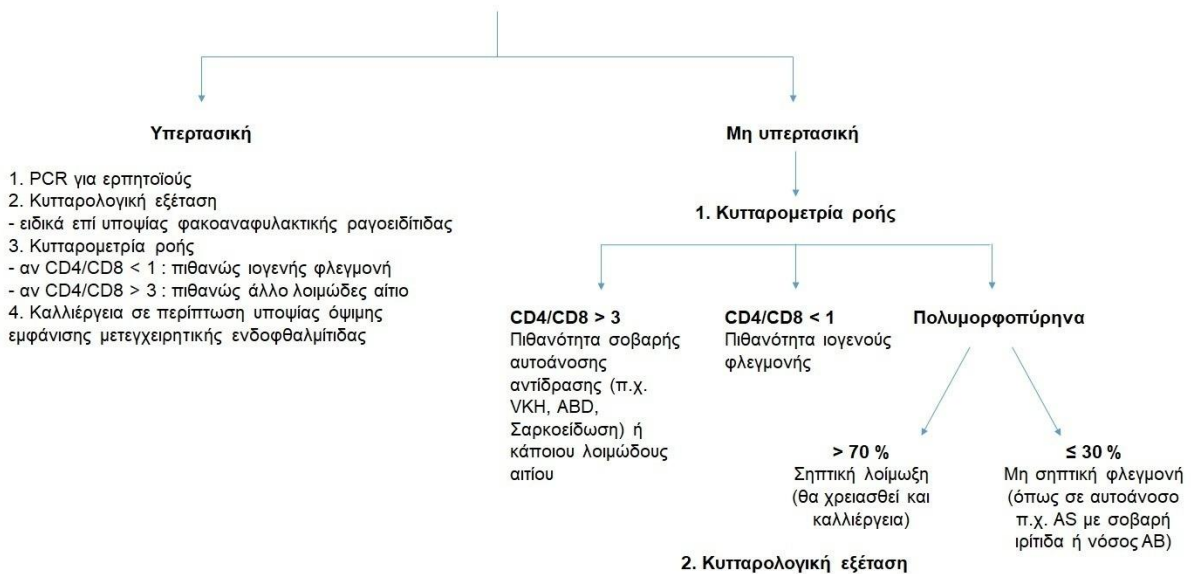
- Λήψη υαλοειδούς υγρού σε ορισμένες περιπτώσεις (αφορά συνήθως κυτταρομετρία ροής)

- Λήψη υαλοειδούς υγρού μόνο σε περίπτωση υαλίτιδας

- Λήψη υδατοειδούς υγρού εάν η κυτταρική αντίδραση είναι K: $\geq 2+$, αλλιώς προτιμάται η λήψη υαλοειδούς υγρού

Η επιλογή της λήψης υδατοειδούς ή υαλοειδούς, καθώς και του είδους της εργαστηριακής εξέτασης εξαρτάται από την ανατομική εντόπιση της ραγοειδίτιδας και την ειδικότερη κλινική εικόνα κατά περίπτωση, όπως αναλυτικά παρουσιάζεται στα **σχήματα 34-36**. Η ίδια λογική ισχύει και για τους αλγορίθμους των απεικονιστικών εξετάσεων, όπως παρουσιάζονται στα **σχήματα 37 και 38**.

Σχήμα 34. Ανάλυση υδατοειδούς υγρού στην πρόσθια ραγοειδίτιδα



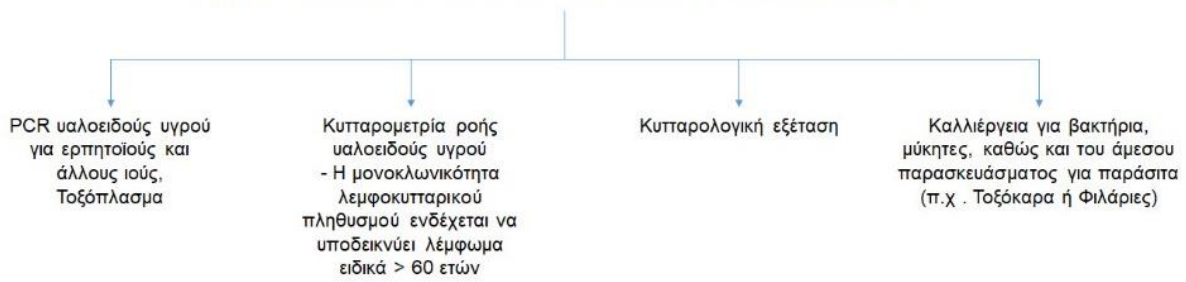
Σχήμα 35. Ανάλυση υδατοειδούς υγρού στην πανραγοειδίτιδα*



*Η επιλογή της εξέτασης γίνεται με συνεκτίμηση των ευρημάτων του οπισθίου ημιμορίου

** βλ. πρόσθια ραγοειδίτιδα

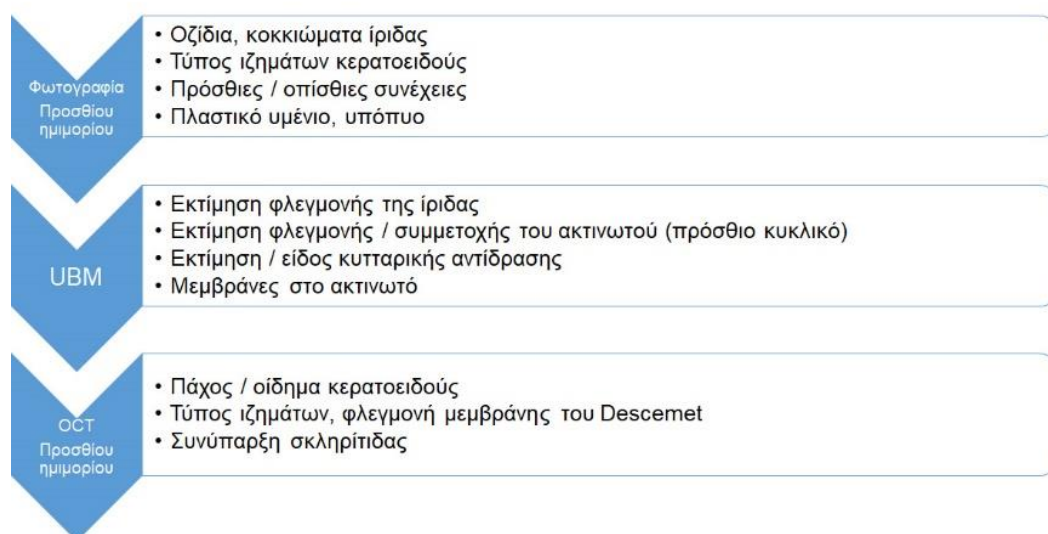
Σχήμα 36. Ανάλυση υαλοειδούς υγρού στην πανραγοειδίτιδα / οπίσθια ραγοειδίτιδα*



- Η επιλογή της εξέτασης γίνεται με συνεκτίμηση των ευρημάτων του οπίσθιου ημιμορίου

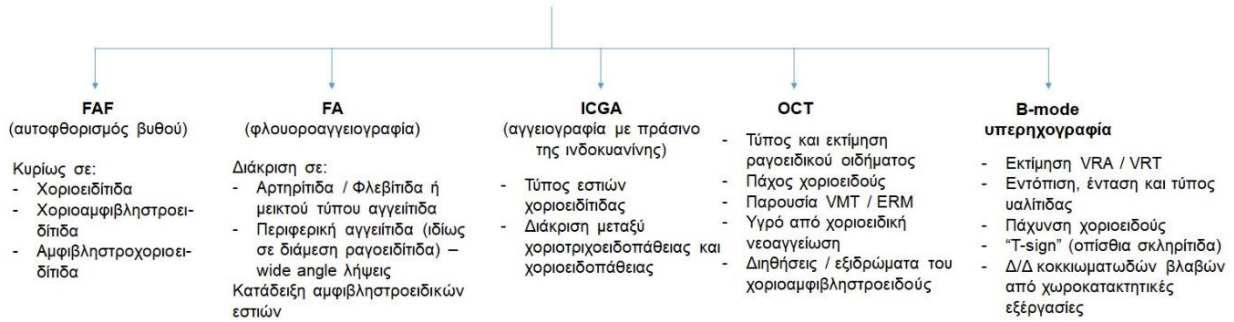
Τέλος, και όσον αφορά πάντα σε υλικό από τον οφθαλμό, σε ορισμένες περιπτώσεις η βιοψία οφθαλμικών ιστών με κάποια αλλοίωση είναι σημαντική και απαραίτητη στην διαφορική διάγνωση, όπως στην συμπαθητική οφθαλμία (οζίδια Dalen-Fuchs), κοκκιωματώδη πολυαγγειίτιδα (η οποία παρουσιάζεται με χοριοειδικά κοκκιώματα) και γενικά σε περιπτώσεις χοριοειδικής αλλοίωσης δίκην μάζας (mass-like lesions), όπου οι άλλες εξετάσεις δεν καταδεικνύουν συγκεκριμένο αίτιο, η λειτουργία της όρασης ή κινδυνεύει ή δεν υφίσταται πλέον και υπάρχει η υποψία απειλητικής για τη ζωή νόσου (π.χ. κακοήθης νεοπλασία που υποδύεται χοριοειδικό κοκκίωμα). Εδώ πρέπει να δοθεί έμφαση στο ότι και η βιοψία μη οφθαλμικών ιστών μπορεί να καταδείξει το αίτιο της ραγοειδίτιδας, όπως για παράδειγμα στη σπάνια περίπτωση ραγοειδίτιδας από *Tropheryma whippelii*.

Σχήμα 37. Αλγόριθμοι απεικονιστικών εξετάσεων στην πρόσθια ραγοειδίτιδα



Όσον αφορά το είδος των απεικονιστικών εξετάσεων αυτές πραγματοποιούνται πάντα κατά σειρά απεικονιστικής αναγκαιότητας. Επίσης, είναι σημαντικό να γίνεται βαθμονόμηση της κυτταρικής αντίδρασης και του Tyndall που θα συνοδεύει τις απεικονιστικές εξετάσεις ως καταγραφή.

Σχήμα 38. Αλγόριθμοι απεικονιστικών εξετάσεων* στην διάμεση, οπίσθια και πανραγοειδίπδα



*Η έγχρωμη φωτογραφία βυθού απαραίτητη σε όλες τις περιπτώσεις

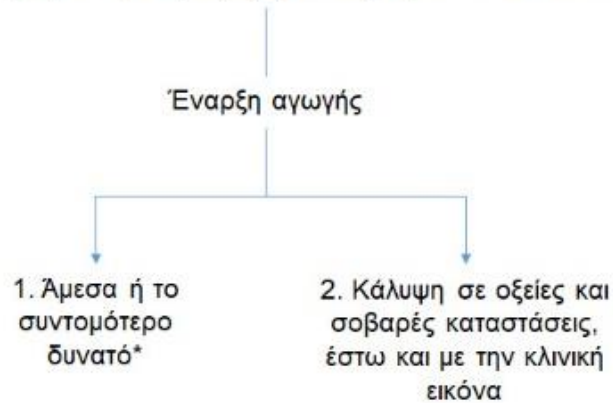
Συντομογραφίες:

ERM: Epiretinal membrane, VMT: Vitreomacular traction, VRA: Vitreoretinal adhesion, VRT: Vitreoretinal traction

Σχετικά με τον ανωτέρω αλγόριθμο απεικονιστικών εξετάσεων, πρέπει πάντοτε να γίνεται βαθμονόμηση του haze του υαλοειδούς που θα συνοδεύει τις απεικονιστικές εξετάσεις ως καταγραφή.

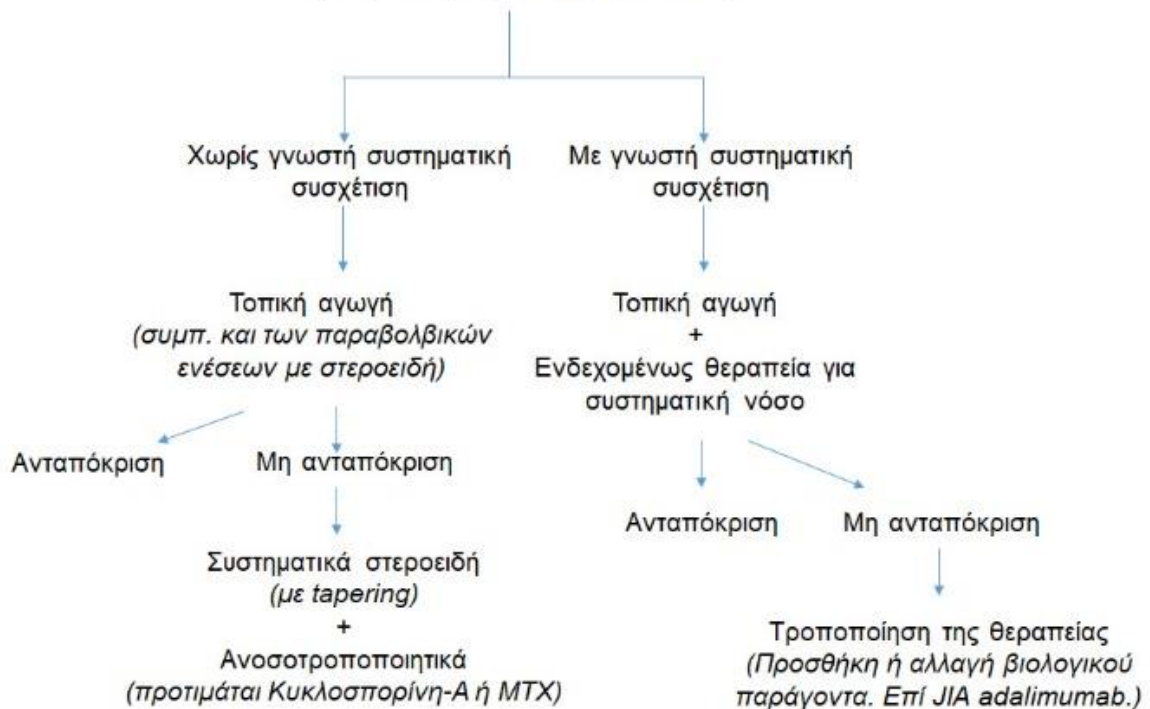
Στις επόμενες σελίδες παρατίθενται στα σχήματα **39-42** οι θεραπευτικοί αλγόριθμοι.

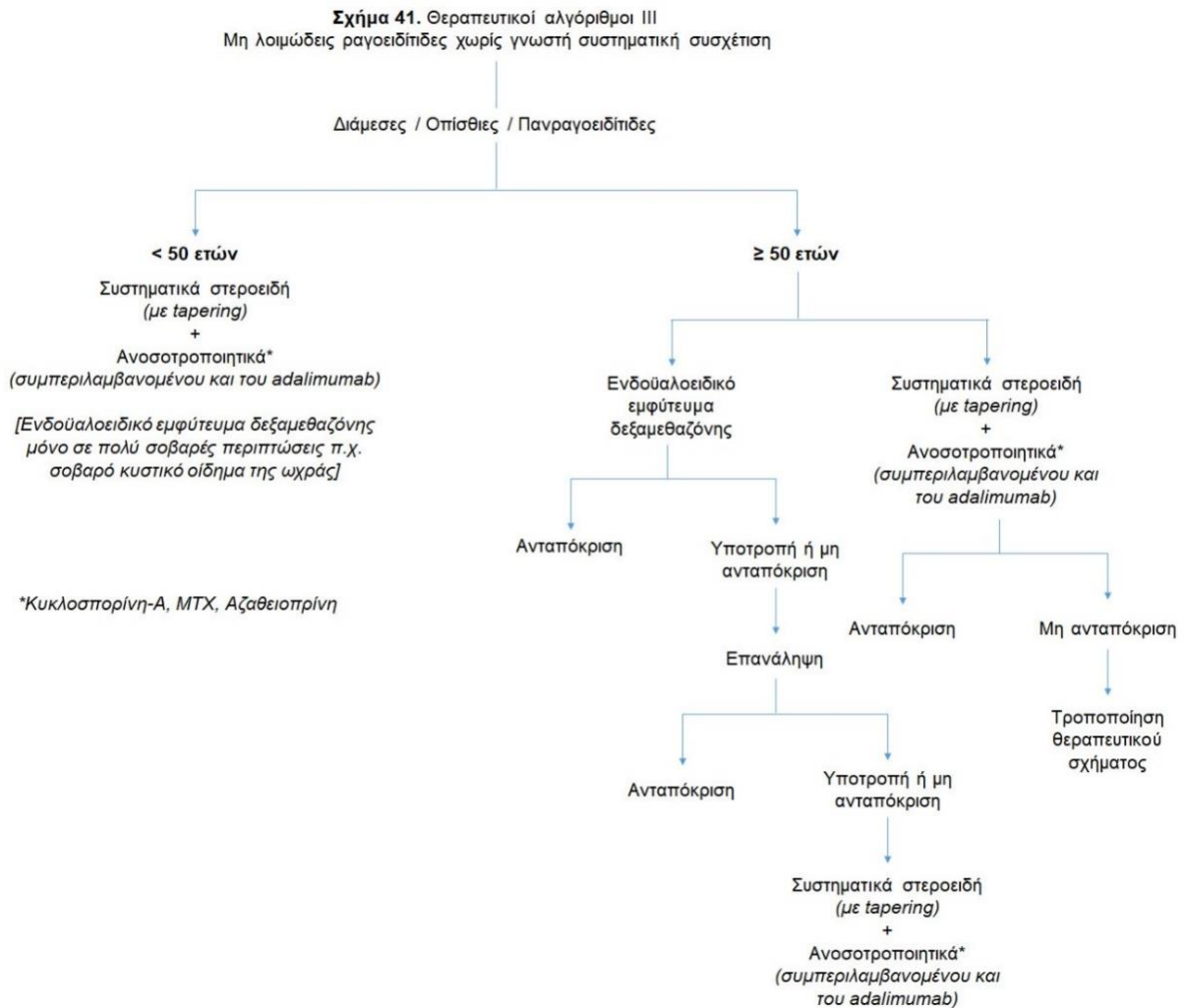
Σχήμα 39. Θεραπευτικοί αλγόριθμοι I
Λοιμώδεις ραγοειδίτιδες ή σηπτικές λοιμώξεις (που ταξινομούνται στα σύνδρομα μεταμφίεσης)



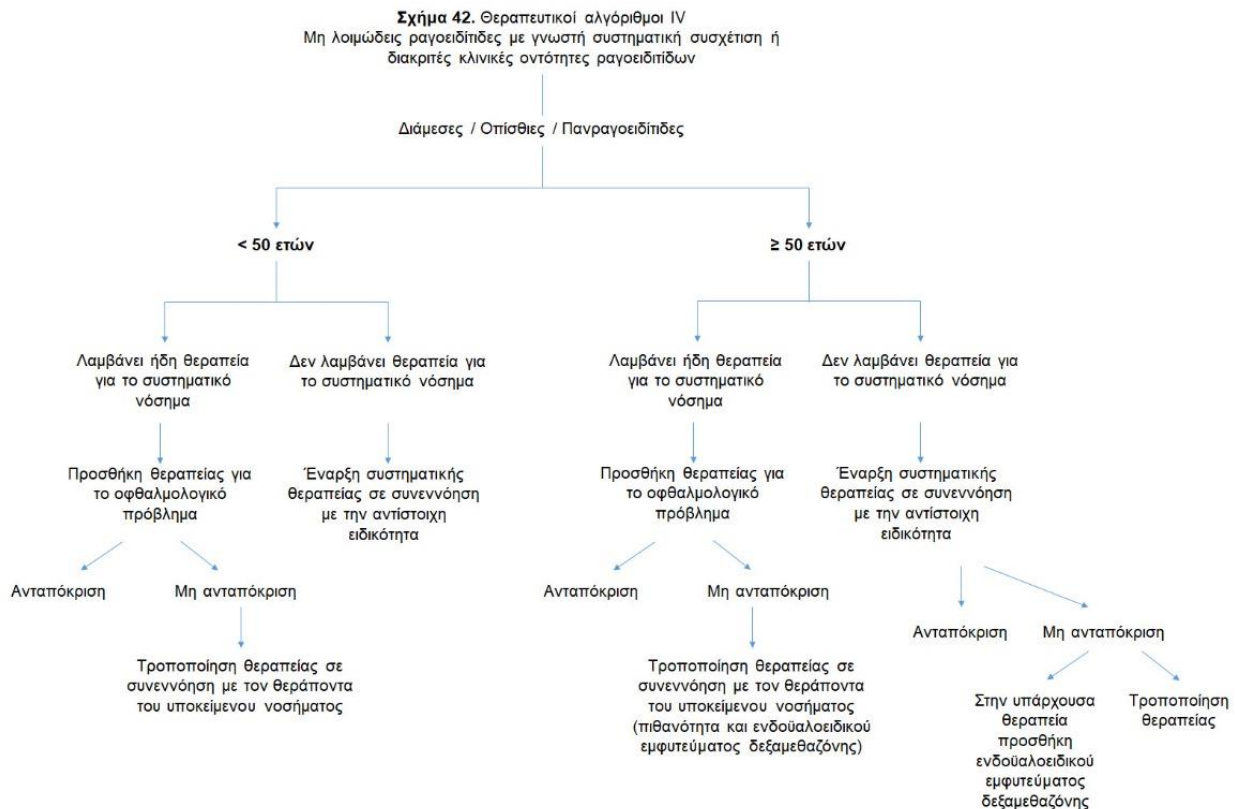
*Με τα δόκιμα σχήματα αντιμικροβιακής θεραπείας

Σχήμα 40. Θεραπευτικοί αλγόριθμοι II
Μη λοιμώδεις πρόσθιες ραγοειδίτιδες





Συμπληρωματικά, στο **σχήμα 41**, που συνοψίζει τους θεραπευτικούς αλγόριθμους των μη λοιμωδών ραγοειδίτιδων χωρίς γνωστή συστηματική συσχέτιση, αξίζει να σημειωθεί ότι σε περίπτωση επιδείνωσης παρά την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να διενεργηθεί άμεσα επανάληψη της διερεύνησης για λοιμώδες νόσημα. Επιπλέον, σε περίπτωση εμφάνισης συστηματικής νόσου κατά την παρακολούθηση, η θεραπεία διαμορφώνεται σύμφωνα και με την συστηματική νόσο.



Λαμβάνοντας υπόψη τις οδηγίες για την θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με μη λοιμώδη ραγοειδίτιδα με γνωστή συστηματική συσχέτιση ή αυτών με διακριτές κλινικές οντότητες ραγοειδίτιδων, υπογραμμίζεται ότι το ενδοαλοειδικό εμφύτευμα δεξαμεθαζόνης επιλέγεται σε ανθεκτικές περιπτώσεις και σε άτομα <50 ετών με εμμένουσα φλεγμονή και οίδημα της ωχράς παρά την εφαρμογή των ενδεδειγμένων θεραπευτικών πρωτοκόλλων.

Συνοπτικά, στην διαγνωστική προσπέλαση χρειάζεται ένα λεπτομερειακό ιστορικό (ιατρικό, κοινωνικό, γεωγραφικό, οικογενειακό και κληρονομικό), αφού ο οφθαλμίατρος προσανατολισθεί με βάση την κλινική εικόνα (ευρήματα) από το πρόσθιο ημιμόριο (εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία) και το οπίσθιο ημιμόριο (βυθοσκόπηση).

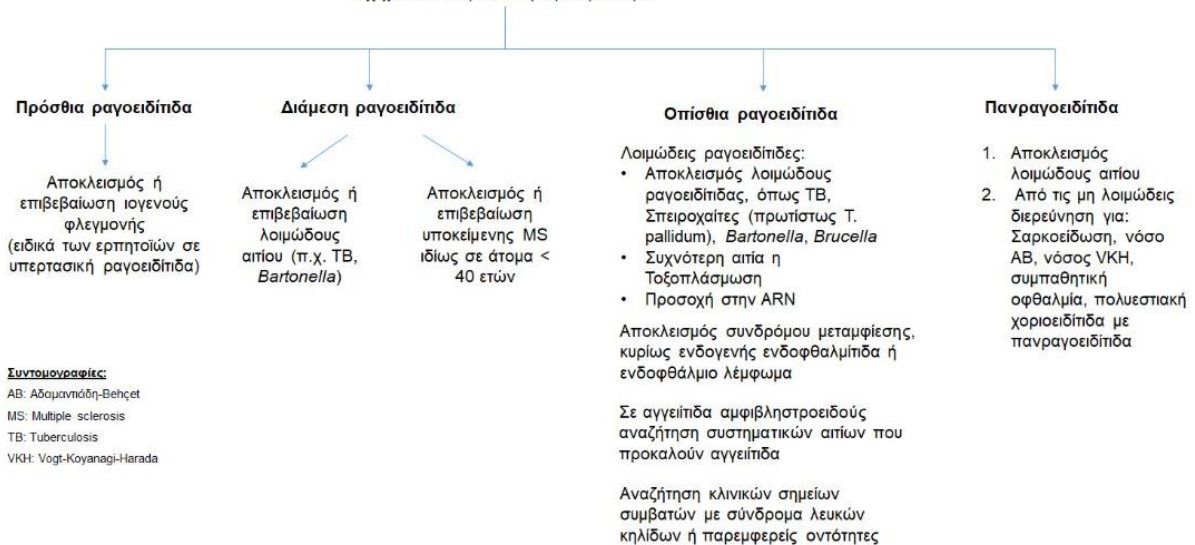
Με την συλλογή των παραπάνω στοιχείων παραπέμπεται κατά περίπτωση και στον ιατρό της ανάλογης ειδικότητας για να εξετάσει το ενδεχόμενο υποκείμενης της ραγοειδίτιδας νόσου, εφόσον δεν υπάρχει ήδη γνωστή υποκείμενη νόσος (π.χ. ένας ασθενής με συμπτώματα από την οσφυϊκή περιοχή παραπέμπεται στους Ρευματολόγους για διερεύνηση πιθανής αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, ένας ασθενής με δερματικά εξανθήματα παραπέμπεται στους Δερματολόγους για πιθανή σύφιλη, νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet κλπ., στην παιδική ραγοειδίτιδα εξέταση από Παιδιάτρους, παραπομπή στους Νευρολόγους επί υποψίας σκλήρυνσης κατά πλάκας και επί συμπτωμάτων από το αναπνευστικό παραπομπή στους Πνευμονολόγους προς αποκλεισμό σαρκοειδωσης ή φυματίωσης).

Από το σύνολο των εξετάσεων αυτών προκύπτουν οι ενδείξεις για προσανατολισμένη εργαστηριακή και απεικονιστική διερεύνηση. Στην περίπτωση που δεν προκύπτει κάποιο συμπέρασμα ως προς το αίτιο της ραγοειδίτιδας, η παρακολούθηση δίνει τη δυνατότητα με τη μεταβολή της κλινικής εικόνας (οφθαλμικά και συστηματικά ευρήματα) και με την ανάλογη πρόσθετη εργαστηριακή διερεύνηση να οδηγηθούμε σε μικρότερο διαφοροδιαγνωστικό εύρος ή και στη διάγνωση.

Ορισμένες εξετάσεις, όπως ορολογικές εξετάσεις για σπειροχαίτες, *Brucella* spp., *Toxoplasma gondii*, *Toxocara canis*, *Bartonella* spp, ερπητοϊούς, εντεροϊούς, ακτινογραφία θώρακα/οσφυϊκής μοίρας/ιερολαγονίων, αξονική τομογραφία θώρακα, μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) ορού, δοκιμασία PPD και IGRA, ανοσολογικός έλεγχος (συμπεριλαμβανομένων των ANA, c-ANCA, p-ANCA) τυποποίηση HLA (κυρίως HLA-B51 για νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet), HLA-B27 για αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, νόσο Crohn κλπ., καθώς και HLA-A29 για χοριοαμφιβληστροειδίτιδα δίκην κυνηγετικών χόνδρων), καθώς και εξετάσεις των ενδοφθάλμιων υγρών (PCR, κυτταρομετρία ροής, κυτταρολογική εξέταση, καλλιέργειες), ταξινομούνται στις πιο συχνές εξετάσεις που πρέπει να έχουμε υπόψη στη διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με ραγοειδίτιδα.

Από τους παραπάνω διαγνωστικούς και θεραπευτικούς αλγόριθμους προκύπτουν γενικές κατευθυντήριες γραμμές ως προς την διαγνωστική προτεραιότητα [σχήμα 43] και την ολιστική αντίληψη της αντιμετώπισης των ραγοειδίτιδων [σχήμα 44].

Σχήμα 43. Διαγνωστική προτεραιότητα



Όπως αποτυπώνεται και ακολούθως στο **σχήμα 44** η ολιστική αντίληψη της προσέγγισης του ραγοειδικού ασθενούς εστιάζει στην διαμόρφωση ενός διαγνωστικού πλάνου το οποίο θα επιτρέψει στον κλινικό ιατρό την έγκαιρη έναρξη της κατάλληλης θεραπείας, μειώνοντας έτσι την βαρύτητα και την συχνότητα των αθροιστικών καταστροφών* και βελτιώνοντας την έκβαση των χειρουργικών επεμβάσεων.

Σχήμα 44. Ολιστική αντίληψη αντιμετώπισης των ραγοειδίδων



Συζήτηση

Τα αποτελέσματα των μελετών των ραγοειδιτίδων καθορίζονται σε μεγάλο βαθμό από τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού που εξετάζεται, γεγονός που αντικατοπτρίζεται και στα αποτελέσματα της ανάλυσης δεδομένων του Τμήματος Οφθαλμικών Φλεγμονών και Λοιμώξεων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Τα Ιωάννινα είναι η πρωτεύουσα και μεγαλύτερη πόλη της περιφερειακής ενότητας Ιωαννίνων και της Ηπείρου, ενώ το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων προσφέρει ένα μεγάλο εύρος ιατρικών υπηρεσιών σε ένα σημαντικό μέρος του πληθυσμού των γύρω περιοχών, αποτελώντας ένα από τα μεγαλύτερα νοσοκομεία της χώρας. Ειδικότερα, το Τμήμα Οφθαλμικών Φλεγμονών και Λοιμώξεων αποτελεί το μοναδικό ειδικό τμήμα σε Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική στην Ελλάδα που λειτουργεί, επίσημα ιδρυμένο, για την μελέτη των συγκεκριμένων παθήσεων του οφθαλμού.

Πέρα από την γεωγραφική θέση, τα δημογραφικά και κοινωνικο-οικονομικά χαρακτηριστικά φαίνεται να παίζουν γενικότερα σημαντικό ρόλο στην πρόσβαση για ιατρική βοήθεια.

Στο βαθμό που γνωρίζουμε, βάσει των τελευταίων δεδομένων της διεθνούς βιβλιογραφίας, η συγκεκριμένη μελέτη περιγράφει τον μεγαλύτερο αριθμό ραγοειδικών ασθενών (6191 περιστατικά) που εξετάστηκαν σε ένα κέντρο αναφοράς με εξειδίκευση στις οφθαλμικές φλεγμονές και λοιμώξεις. Παράλληλα, το χρονικό εύρος της μελέτης (30 έτη) την καθιστά την μεγαλύτερη σε διάρκεια δημοσιευμένη εργασία στο γνωστικό αντικείμενο των ραγοειδιτίδων. Όπως είναι αναμενόμενο, συγκρίνοντας τα αποτελέσματα με αυτά από έρευνες που διεξήχθησαν σε άλλα κέντρα αναφοράς στον υπόλοιπο κόσμο [6, 20, 51-64] προκύπτουν σημαντικές διαφορές στον αριθμό των ασθενών που διαγιγνώσκονται με συγκεκριμένες νόσους (π.χ. το σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada, το οποίο είναι σπάνιο στην Ελλάδα), γεγονός που σχετίζεται με διάφορες παραμέτρους, όπως γεωγραφική κατανομή, κοινωνικο-οικονομικά κριτήρια, περιβαλλοντικοί παράγοντες, γενετική προδιάθεση κ.α. Οι διαφορές αυτές περιγράφονται στους **Πίνακες 33** και **34**. Διαφαίνεται επίσης πως η αυξημένη μετανάστευση και μετακίνηση πληθυσμών ανά τον κόσμο, τα ταξίδια και η παγκοσμιοποίηση έχουν ήδη αρχίσει να επηρεάζουν την επιδημιολογία διάφορων παθολογικών οντοτήτων και αναμένεται να αλλάξουν ακόμη περισσότερο το προφίλ και τα δεδομένα του εκάστοτε μελετώμενου πληθυσμού.

Όπως ήδη αναφέρθηκε και στα αποτελέσματα, τα περιστατικά που εξετάστηκαν και διερευνήθηκαν στο Τμήμα Οφθαλμικών Φλεγμονών και Λοιμώξεων προέρχονται όχι μόνο από την περιφερειακή ενότητα Ιωαννίνων και την Ήπειρο, αλλά και από άλλες

περιοχές της χώρας, καθώς και το εξωτερικό. Κατά τη διάρκεια των 30 ετών της συγκεκριμένης μελέτης με βάση την σταδιακή αύξηση του αριθμού των περιστατικών εκτός του νομού Ιωαννίνων, καθώς και την γενικότερη αύξηση των παραπομπών από άλλα κέντρα και πιο απομακρυσμένες περιοχές, διαπιστώνεται ότι η εμπειρία ενός εξειδικευμένου κέντρου και η σταδιακή βελτίωση στον τρόπο αντιμετώπισης και την διαχείριση των ραγοειδικών ασθενών συνέβαλε σταδιακά στην αύξηση του αριθμού των περιστατικών. Παρά την σταδιακή άνοδο του αριθμού των ραγοειδικών ασθενών, την τελευταία πενταετία, και συγκεκριμένα το τελευταίο έτος, παρατηρήθηκε μία μικρή πτώση, η οποία οφειλόταν στην πανδημία του ιού Covid-19.

Όσον αφορά το φύλο των ασθενών που εντάχθηκαν στην μελέτη αυτή διαπιστώνεται μία μικρή υπεροχή στον αριθμό των γυναικών, ενώ το ηλικιακό φάσμα ήταν 1 ημέρα έως 88 έτη ($\bar{x} \pm SD = 40.6 \pm 19.1$ έτη) [65]. Όπως αναλύθηκε και στα αποτελέσματα, τα λοιμώδη αίτια ραγοειδίτιδας εντοπίζονται σε ένα μεγαλύτερο εύρος ηλικιών, σε αντίθεση με τις ραγοειδίτιδες που αποδίδονται σε γνωστή συστηματική συσχέτιση ή διακριτή κλινική οντότητα που είναι συχνότερα σε άτομα ηλικίας μικρότερης των 55 ετών. Αντίστοιχα, το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με ραγοειδίτιδα χωρίς γνωστή συστηματική συσχέτιση ήταν νεότερο των 60 ετών, ενώ ο δείκτης υποψίας για ένα σύνδρομο μεταμφίεσης είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς άνω των 58 ετών.

Πίνακας 33. Δεδομένα άλλων μελετών σχετικά με την ανατομική εντόπιση των ραγοειδίπων*										
Μελέτη (Όνομα 1 ^{ου} συγγραφέα)	Χρονική Περίοδος	Χώρα	Αριθμός ασθενών	Πρόσθια ραγοειδίτιδα (%)	Διάμεση ραγοειδίτιδα (%)	Οπίσθια ραγοειδίτιδα (%)	Παν- ραγοειδίτιδα (%)			
Jones [6, 51]	1991-2013	Η.Β.	3000	46	11	22	21			
Sittivarakul [62]	2010-2011	Ταϊλάνδη	254	35	10	20	35			
Barisani [15]	1995-2009	Αυστρία	2619	60	15	18	7			
Acharya [9]	2006-2007	Η.Π.Α. (Χαβάνη)	224	72	6	21				
Kazokoglu [61]	2004	Τουρκία	761	52	7	13	28			
Şengün [60]	2004	Τουρκία	300	44	9	27	20			
Soheilian [59]	1997-2000	Ιράν	544	38	18	18	26			
Yang [58]	1996-2003	Κίνα	1752	46	6	7	41			
Singh [57]	1996-2001	Ινδία	1233	49	16	20	15			
Oruc [56]	1990-1995	Η.Π.Α.	853	22	11	48	18			
Tran [55]	1990-1993	Ελβετία	558	61	10	21	7			
Merrill [54]	1989-1994	Η.Π.Α.	385	25	12	24	38			
Merchanti [53]	1986-1993	Ιταλία	655	58	3	26	13			
Palmares [52]	1985-1989	Πορτογαλία	450	60	4	24	12			
Rodriguez [20]	1982-1992	Η.Π.Α.	1237	52	13	19	16			

*Τροποποιημένος πίνακας από τον Jones NP [6]

Συντομογραφίες:
 Η.Β.: Ηνωμένο Βασίλειο, Η.Π.Α.: Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, δ/α: δεν αναφέρεται

Πίνακας 34. Δεδομένα άλλων μελετών σχετικά με τα κύρια αίτια ραγοειδιτίδων*								
Μελέτη (Όνομα 1 ^{ου} συγγραφέα)	Χώρα	Αριθμός ασθενών	ABD (%)	FHI (%)	SAR (%)	TOXO (%)	TB (%)	VKH (%)
Jones [6, 51]	Η.Β.	3000	2.7	11.5	9.7	6.9	3.3	0.8
Sittivarakul [62]	Ταϊλάνδη	254	7.1	2.0	0.8	7.1	1.2	11.0
Barisani [15]	Αυστρία	2619	1.8	4.6	3.2	14.4	δ/α	δ/α
Acharya [9]	Η.Π.Α. (Χαβάη)	224	δ/α	1	2	4	0.4	1
Kazokoglu [61]	Τουρκία	761	32.1	5.1	δ/α	4.7	δ/α	δ/α
Şengün [60]	Τουρκία	300	26.0	2.7	2.3	7.3	1.3	1.0
Soheilian [59]	Ιράν	544	8.6	6.6	3.5	10.1	1.5	3.9
Yang [58]	Κίνα	1752	16.0	δ/α	δ/α	δ/α	δ/α	16.0
Singh [57]	Ινδία	1233	δ/α	δ/α	δ/α	1.7	10.1	δ/α
Oruc [56]	Η.Π.Α.	853						
Tran [55]	Ελβετία	558						
Merrill [54]	Η.Π.Α.	385	δ/α	δ/α	11.0	10.0	δ/α	δ/α
Merchant [53]	Ιταλία	655	3.0	2.1	0.8	17.7	7.0	1.4
Palmares [52]	Πορτογαλία	450	4.5	2.2	1.6	9.0	δ/α	δ/α
Rodriguez [20]	Η.Π.Α.	1237	2.5	9.6	δ/α	δ/α	δ/α	δ/α

*Τροποποιημένος πίνακας από τον Jones NP [6]

Συντομογραφίες:
 Η.Β: Ηνωμένο Βασίλειο, Η.Π.Α.: Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, δ/α: δεν αναφέρεται
 ABD: Adamantiades-Behcet's disease, FHI: Fuchs' heterochromic iridocyclitis, SAR:
 Sarcoidosis, TOXO: Toxoplasmosis, VKH: Vogt-Koyanagi-Harada

Όπως προκύπτει από την ανάλυση των δεδομένων, με βάση πάντα την Ταξινόμηση A, από το σύνολο των 6191 ραγοειδιτίδων που μελετήθηκαν οι 1925 ήταν λοιμώδεις, οι 4125 μη λοιμώδεις, ενώ καταγράφηκαν και 141 σύνδρομα μεταμφίεσης. Κατά τη διάρκεια της 30ετούς περιόδου αυτής της μελέτης, η συχνότητα κάποιων διαγνώσεων έχει διαφοροποιηθεί. Σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτή η παρατήρηση συνδέεται σαφώς με την μείωση ή αύξηση της

συχνότητας μιας ασθένειας που σχετίζεται με ραγοειδίτιδα, όπως για παράδειγμα η φυματίωση ή η σύφιλη. Πιο συγκεκριμένα, στον πληθυσμό που περιγράφεται, όσον αφορά τα λοιμώδη αίτια υπερτερούν αριθμητικά οι ιοί ακολουθούμενοι κατά σειρά από τα παράσιτα και τα βακτήρια. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι περίπου το ¼ των ραγοειδίτιδων (24.2%) αποδόθηκε σε 4 αίτια: HSV-1, VZV/HZV, *Toxoplasma gondii* και *Mycobacterium tuberculosis*. Από την άλλη πλευρά, το 49.2% των μη λοιμωδών ραγοειδίτιδων δεν βρέθηκε να έχουν κάποια γνωστή συστηματική συσχέτιση. Ένα σημαντικό σημείο στην προσέγγιση των μη λοιμωδών ραγοειδίτιδων είναι ότι σε πάνω από το 1/5 εξ' αυτών το 1^ο ή και μοναδικό όργανο στόχος ήταν ο οφθαλμός. Η παρατήρηση αυτή υποδεικνύει σαφώς την αναγκαιότητα για ενδελεχή διερεύνηση του ραγοειδικού ασθενούς σε περίπτωση που υπάρχει υποψία για υποκείμενη συστηματική νόσο (π.χ. σαρκοείδωση, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα). Τέλος, όσον αφορά τα σύνδρομα μεταμφίωσης, παρ' όλο που στην δική μας μελέτη δεν ξεπερνούν το 2.27%, η διάγνωσή τους και ο εντοπισμός του πραγματικού αιτίου μπορεί να είναι ιδιαίτερα κρίσιμα για τη ζωή του ασθενούς, καθώς μπορεί να υποκρύπτεται κακοήθεια. Υπενθυμίζεται, σε αυτό το σημείο, ότι η λεπτομερής και προσεκτική λήψη του ιατρικού ιστορικού έχει εξέχουσα θέση στη μελέτη των ραγοειδίτιδων. Μελετώντας τους φακέλους των ασθενών στο αρχείο του τμήματος διαπιστώνεται μία σταδιακή βελτίωση ως προς τη λήψη και τη συμπλήρωση του ιατρικού ιστορικού ανά δεκαετία.

Η διερεύνηση των ραγοειδίτιδων πρέπει να λαμβάνει υπόψη τα επιδημιολογικά στοιχεία της νόσου, με έμφαση στις πιο σοβαρές μορφές της και ιδίως σε εκείνες που μπορούν να αντιμετωπιστούν. Μόνο ένας μικρός αριθμός αναδρομικών μελετών, με μικρό αριθμό ασθενών, έχουν αξιολογήσει την χρησιμότητα των συμπληρωματικών εξετάσεων στην αιτιολογική διερεύνηση των ραγοειδίτιδων. Μία σχετικά πρόσφατη μελέτη υπογραμμίζει τη συμβολή των συμπληρωματικών εξετάσεων στη διάγνωση της οφθαλμικής σαρκοείδωσης σε έναν επιλεγμένο πληθυσμό ασθενών [66]. Η μελέτη ULISSE [67] ήταν η πρώτη προοπτική μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας μιας τυποποιημένης στρατηγικής για την αιτιολογική διάγνωση των ραγοειδίτιδων. Το πρώτο στάδιο της συγκεκριμένης μελέτης αποτελούνταν από την ελάχιστη δυνατή εργαστηριακή διερεύνηση με εξετάσεις που προσανατολίζονταν με βάση τα κλινικά ευρήματα. Επί απουσίας δεδομένων που να μπορούν να καθοδηγήσουν την διαφορική διάγνωση ή τη διάγνωση μετά το πρώτο στάδιο, γινόταν περαιτέρω διερεύνηση ανάλογα με τον ανατομικό τύπο της φλεγμονής. Αυτή η τυποποιημένη στρατηγική βασίζεται στη διαγνωστική στρατηγική που πρότεινε ο Harper το 2002 [68], λαμβάνοντας υπόψη τα συμπεράσματα των πιο πρόσφατων μελετών και τις συμβουλές εμπειρογνομώνων [69], σύμφωνα με τις οποίες και ελλείψει διάγνωσης, μπορεί να ζητηθεί ένα πιο ευρύ φάσμα εξετάσεων.

Οι λοιμώδεις ραγοειδίτιδες χαρακτηρίζονται από σημαντικό επιπολασμό στον αναπτυσσόμενο κόσμο, αντιπροσωπεύοντας το 30-50% όλων των ραγοειδίτιδων [70-73]. Σχετικές μελέτες αναφέρουν ότι η λοιμώδης ραγοειδίτιδα εκδηλώνεται συχνότερα ως οπίσθια ραγοειδίτιδα και πανραγοειδίτιδα σε αυτές τις περιοχές. Τα πιο συνήθη μολυσματικά αίτια περιλαμβάνουν: τοξοπλάσμωση, ογκοκερκίαση, κυστικέρκωση, ερπητική ραγοειδίτιδα, λεπτοσπείρωση, λέπτρα και διάφορες παρασιτικές ασθένειες [70, 74].

Ο επιπολασμός των παραπάνω νοσολογικών οντοτήτων ποικίλλει ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή. Σε μελέτες από την Αφρική και τη Νότια Αμερική, η λοιμώδης ραγοειδίτιδα αντιστοιχεί περίπου στο ένα τρίτο όλων των περιπτώσεων ραγοειδίτιδας, με την τοξοπλάσμωση να αποτελεί τον πιο συχνό αιτιολογικό παράγοντα [75, 76]. Στη Σαουδική Αραβία, η λοιμώδης ραγοειδίτιδα ευθύνεται για το 36% των περιπτώσεων, με πιο κοινή αιτία την ερπητική πρόσθια ραγοειδίτιδα (16%) [77]. Από την άλλη πλευρά, οι πιο συχνές μολυσματικές αιτίες στην Κίνα είναι η τοξοπλάσμωση και η ερπητική λοίμωξη [58]. Στην Ινδία, η λοιμώδης ραγοειδίτιδα είναι υπεύθυνη για το 30.7% όλων των περιπτώσεων, με τη λεπτοσπείρωση και τη φυματίωση να είναι από τους πιο κοινούς αιτιολογικούς παράγοντες [57, 72].

Στις ανεπτυγμένες χώρες, οι λοιμώδεις ραγοειδίτιδες είναι υπεύθυνες για ένα σημαντικό μικρότερο ποσοστό περιπτώσεων. Τα πιο συχνά αίτια λοιμώδους ραγοειδίτιδας στον Δυτικό κόσμο περιλαμβάνουν την τοξοπλάσμωση και την ερπητική ραγοειδίτιδα [6, 10, 51, 78, 79]. Από την άλλη πλευρά, η φυματίωση και η σύφιλη εντοπίζονται λιγότερο συχνά, με ένα συνολικά χαμηλότερο επιπολασμό (<3%) [10]. Ωστόσο, αναφέρεται μία αύξηση του επιπολασμού της φυματίωσης στην Ιαπωνία [81, 82] και την Ολλανδία [82], μία παρατήρηση η οποία έρχεται σε αντίθεση με τα δικά μας αποτελέσματα εφόσον παρατηρήθηκε μείωση του συγκεκριμένου αιτίου ραγοειδίτιδας. Τέλος, οι ασθενείς από αγροτικές περιοχές της Πολωνίας παρουσιάζουν σημαντικά υψηλότερη συχνότητα λοιμωδών ραγοειδίτιδων σε σύγκριση με άλλες ευρωπαϊκές χώρες [83], παρατήρηση που έρχεται σε συμφωνία με τα δικά μας αποτελέσματα όσον αφορά τους αγροτικούς πληθυσμούς.

Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν την διακύμανση στον επιπολασμό της λοιμώδους ραγοειδίτιδας μεταξύ διαφορετικών ηλικιακών ομάδων στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η λοιμώδης ραγοειδίτιδα φαίνεται να επηρεάζει συνήθως τα παιδιά σε σύγκριση με τις ανεπτυγμένες χώρες. Οντότητες που συσχετίζονται συχνά με ενδοφθάλμια φλεγμονή στην παιδική ηλικία είναι η παρασιτική πρόσθια ραγοειδίτιδα (29.6%), η ενδοφθαλμίτιδα (8%), η λεπτοσπείρωση (5.5%) και η τοξοπλάσμωση (4.7%). Στις ίδιες περιοχές, στους μεσήλικες, οι κοινές αιτιολογίες που αναφέρονται είναι η λεπτοσπείρωση (10.5%), η φυματίωση (5.9%) και ο έρπητας (4.5%) [72]. Τέλος, στην τρίτη ηλικία, οι πιο συχνές αιτίες είναι ο έρπητας (12.1%), η λέπτρα (3.6%) και η λεπτοσπείρωση (3.4%) [72, 84].

Ως προς την αντιμετώπιση των λοιμωδών ραγοειδίτιδων υπογραμμίζεται ξανά ο ρόλος της έγκαιρης έναρξης αντιμικροβιακής θεραπείας. Μάλιστα, σε ορισμένες περιπτώσεις έντονης φλεγμονής που ενδέχεται να απειλείται η όραση (π.χ. αν υπάρχει συμμετοχή της ωχράς κηλίδας) και η ανατομική ακεραιότητα του οφθαλμού, εάν υπάρχει ισχυρή κλινική υποψία για ένα συγκεκριμένο μικροβιακό παράγοντα (π.χ. ARN, τοξοπλάσμωση) ενδείκνυται η άμεση έναρξη αντιμικροβιακής θεραπείας ακόμα και πριν την εργαστηριακή επιβεβαίωση [38]. Σχετικά με την αποτελεσματικότητα της αντιμικροβιακής θεραπείας είναι απαραίτητο να ακολουθούνται τα αντίστοιχα θεραπευτικά πρωτόκολλα, όχι μόνο όσον αφορά την επιλογή των αντιμικροβιακών παραγόντων, αλλά και την διάρκεια της αγωγής, ειδικά σε περιπτώσεις που μπορεί να απαιτείται παρατεταμένη θεραπεία. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν η φυματίωση [85] και η ερπητική ραγοειδίτιδα [86]. Η ενδοϋαλοειδική έγχυση αντιμικροβιακών παραγόντων είναι ενδεδειγμένη θεραπευτική επιλογή σε καταστάσεις όπως η ARN (λόγω της επιθετικότητας της φλεγμονής) ή η τοξοπλάσμωση σε περιπτώσεις που εμπλέκεται η ωχρά κηλίδα (ή περιοχές κοντά στην ωχρά). Ένα ακόμη σημείο που χρήζει της προσοχής μας είναι η αντιμικροβιακή ή ακόμη και χειρουργική θεραπεία σε περιπτώσεις σηπτικής ενδοφθαλμίτιδας που αποτελεί σύνδρομο μεταμφίσεσης είτε ως όψιμη εμφάνιση μετεγχειρητικής ενδοφθαλμίτιδας είτε ως ενδογενής ενδοφθαλμίτιδα. Στην πρώτη περίπτωση η ενδοφθάλμια έγχυση αντιβιοτικών με ή χωρίς χειρουργική παρέμβαση (βιτρεκτομή) είναι αρκετή, ενώ στη δεύτερη περίπτωση χρειάζεται τόσο τοπική, όσο και συστηματική θεραπεία με αντιμικροβιακούς παράγοντες. Ένα κλασσικό παράδειγμα ενδογενούς ενδοφθαλμίτιδας είναι αυτή που σχετίζεται με ανθεκτική *Candida* του ουροποιητικού συστήματος [87].

Το ανοσολογικό προφίλ του ασθενούς πρέπει να λαμβάνεται πάντα υπόψη καθ' όλη την διάρκεια της αντιμετώπισης μίας ραγοειδίτιδας. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή, γιατί οι περισσότερες οφθαλμικές λοιμώξεις σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς μπορεί να οδηγήσουν σε μη αναστρέψιμη τύφλωση. Μία σχετική αναδρομική μελέτη [88] ανέλυσε τα δεδομένα 1354 ασθενών με ραγοειδίτιδα, εκ των οποίων οι 171 (13%) βρέθηκαν να έχουν κάποιο τύπο ανοσοκαταστολής. Από αυτούς, οι 40 ήταν ασθενείς με HIV λοίμωξη, 52 λάμβαναν ανοσοκατασταλτική θεραπεία, 28 έπασχαν από κακοήθεια, ενώ σε 20 καταγράφηκαν άλλα αίτια ανοσοκαταστολής ή ανοσοτροποποίησης. Ο επιπολασμός των ενδοφθάλμιων φλεγμονών ήταν υψηλός σε αυτούς τους ασθενείς με τα αίτια της ραγοειδίτιδας να διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο ανοσοκαταστολής. Οι ασθενείς χωρίς υποκείμενη HIV λοίμωξη είχαν υψηλότερα ποσοστά λοιμώξεων από HSV και VZV, ενώ οι οροθετικοί ασθενείς χαρακτηρίζονταν από υψηλότερα ποσοστά CMV αμφιβληστροειδίτιδας και σύφιλης.

Οι μη λοιμώδεις ραγοειδίτιδες είναι κατά κανόνα συχνότερες στις ανεπτυγμένες χώρες, με σημαντικές διαφορές όσον αφορά την κατανομή τους σε παγκόσμια κλίμακα [72]. Τα πιο συχνά αίτια μη λοιμωδών ραγοειδίτιδων περιλαμβάνουν: την πρόσθια ραγοειδίτιδα σχετιζόμενη με το HLA-B27 (4–32%), το σύνδρομο Fuchs, την σαρκοειδωση, το σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada, τη συμπαθητική οφθαλμία, την χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια δίκην κυνηγετικών χόνδρων (Birdshot chorioretinopathy), την πολυεστιακή χοριοειδίτιδα, την έρπουσα χοριοειδίτιδα και τη νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet [70]. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι μία λοίμωξη μπορεί αρχικά να δίνει την εντύπωση μη λοιμώδους ραγοειδίτιδας δημιουργώντας προβληματισμούς στην διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση [38]. Όπως αναφέρθηκε, η HLA-B27 σχετιζόμενη πρόσθια ραγοειδίτιδα έχει αναφερθεί ως ένας από τους πιο συνηθισμένους τύπους μη λοιμώδους ραγοειδίτιδας στις ανεπτυγμένες χώρες, με εξαίρεση την Ιαπωνία (2.5%) [89] και την Ιταλία (2.4%) [53]. Ο επιπολασμός του συνδρόμου του Fuchs κυμαίνεται μεταξύ 1.8% έως και 22.7% στον ανεπτυγμένο κόσμο, αλλά δεν ξεπερνά το 0–5.6% στον αναπτυσσόμενο κόσμο [70]. Στην Κίνα, την Ινδία, την Ταϊλάνδη, το Ιράκ και τη Σαουδική Αραβία, το σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada και η συμπαθητική οφθαλμία αναφέρονται ως σχετικά συχνές αιτιολογίες μη λοιμώδους ραγοειδίτιδας [58, 61, 72, 90]. Επιπλέον, η χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια δίκην κυνηγετικών χόνδρων φαίνεται να απουσιάζει στους ίδιους πληθυσμούς, ενώ είναι πιο συχνή στις δυτικές χώρες [10]. Η σαρκοειδωση αποτελεί επίσης μία σχετικά κοινή αιτία (5–18.1%) στις ΗΠΑ, τη Γερμανία, το Ηνωμένο Βασίλειο, την Ολλανδία, την Ελβετία και την Ιαπωνία [6, 51, 64, 79, 80], αλλά είναι σπανιότερη στην Ιταλία (2.2%) [91], Ισραήλ (0.5%) [92], Πορτογαλία (1.6%) [53], και την Κίνα (0.1%) [58]. Η έρπουσα χοριοειδοπάθεια έχει αναφερθεί επίσης ως συχνή αιτία της οπίσθιας ραγοειδίτιδας. Η νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet αντιπροσωπεύει την κύρια αιτία της μη λοιμώδους ραγοειδίτιδας στην Τουρκία [7, 60]. Είναι επίσης συχνή στη Σαουδική Αραβία [77], Ισραήλ [92], Κίνα [58], Ιράν [59], Ιράκ [93], και Ιαπωνία (6.5-32.2%) [82]. Στον ανεπτυγμένο κόσμο πιο συνηθισμένη μη λοιμώδης ραγοειδίτιδα στα παιδιά είναι η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (JIA) [84, 94], σε αντίθεση με την τραυματική ραγοειδίτιδα και την pars planitis στις αναπτυσσόμενες χώρες [60]. Στην τρίτη ηλικία, η σαρκοειδωση (8-20%) και οι οροαρνητικές σπονδυλοαρθροπάθειες (6-6.5%) είναι οι συχνότερες αιτίες μη λοιμώδους ραγοειδίτιδας στις ανεπτυγμένες χώρες [95, 96], σε αντίθεση με την φακογενή ραγοειδίτιδα στις αναπτυσσόμενες χώρες. Όσον αφορά την κατηγορία των μη λοιμωδών ραγοειδίτιδων, στο δικό μας υλικό, τα Σύνδρομο των Λευκών Κηλίδων ή οι κλινικές οντότητες που εμφανίζονται και με εικόνα λευκών κηλίδων στον βυθό αποτελούν τη δεύτερη γνωστή αιτία μη λοιμωδών ραγοειδίτιδων μετά τη σαρκοειδωση [πίνακας 16]. Αυτό οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στη σχεδόν σε επίπεδο ρουτίνας χρήση της αγγειογραφίας με πράσινο της ινδοκυανίνης στις οπίσθιες ραγοειδίτιδες, ιδιαίτερα από το 2004 και μετά.

Οι αντιδραστικές ραγοειδίτιδες αποτελούν μία σημαντική ομάδα μη λοιμωδών ραγοειδίτιδων που μπορεί να οφείλονται σε μία ανατομικά γειτονική προς τον οφθαλμό περιοχή ή απομακρυσμένη φλεγμονώδη εστία ή διαταραχή, και σηματοδοτεί την αλληλουχία των γεγονότων της ανοσολογικής εκτροπής με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση ραγοειδίτιδας. Η διάγνωση αυτού του τύπου των ραγοειδίτιδων με συγκεκριμένη αιτία δημιουργίας τους (π.χ. χρόνια παραρρινοκολπίτιδα, οδοντική φλεγμονή, παρουσία *Helicobacter pylori*) [97] έχει αυξηθεί στο υλικό των ασθενών που μελετήσαμε, ιδιαίτερα την τελευταία δεκαετία, γεγονός που αντανακλά και την εμπειρία του κέντρου στην διαγνωστική προσπέλαση των ραγοειδίτιδων [98].

Τα σύνδρομα μεταμφίεσης αποτελούν ένα ακανθώδες πεδίο στις ενδοφθάλμιες φλεγμονές [99], γιατί μιμούνται ραγοειδίτιδες και έτσι μπορεί η πραγματική διάγνωση να διαλάθει της προσοχής με συνέπειες στη γενικότερη υγεία του ασθενούς, ακόμα και να απειλήσουν την ζωή του [100]. Η Rothova και συνεργάτες παρουσίασαν τα αποτελέσματα μίας σειράς 1906 ασθενών με ενδοφθάλμια φλεγμονή [101]. Από όλους τους ασθενείς που διαγνώσθηκαν αρχικά με ενδοφθάλμια φλεγμονή, στους 116 (6%) διαπιστώθηκαν μη φλεγμονώδη αίτια (νεοπλασματικά αίτια σε 36/116; 31% και μη νεοπλασματικά σε 52/116; 45%). Επιπλέον, 26 ασθενείς (22% και 1.4% του συνόλου) διαγνώσθηκαν φαρμακευτικά επαγόμενη ραγοειδίτιδα και 2 (2% και 0.1% του συνόλου) είχαν παρανεοπλασματική ραγοειδίτιδα. Το λέμφωμα Β-κυτταρικής αρχής ήταν η πιο συχνή νεοπλασματική αιτιολογία, ενώ τα μη νεοπλασματικά αίτια περιλάμβαναν αγγειακές διαταραχές (38%), κληρονομικές νόσους του αμφιβληστροειδούς (31%) και εκφυλιστικές παθήσεις του οφθαλμού (19%).

Μία παρατήρηση από την ανάλυση των ασθενών με ραγοειδίτιδα είναι η αύξηση των περιστατικών από άλλες περιοχές κατά την τελευταία δεκαπενταετία, γεγονός που αντανακλά τη βελτίωση της εμπειρίας του κέντρου μας στη αντιμετώπιση των ραγοειδίτιδων. Έτσι τα περιστατικά που αντιμετωπίστηκαν προέρχονται από πολλές περιοχές του Ελλαδικού χώρου και επομένως τα συμπεράσματα είναι σημαντικά όσον αφορά τη θεραπευτική και τη διαγνωστική προσέγγιση από επιδημιολογικής άποψης. Σύμφωνα μάλιστα και με τα αποτελέσματά μας, όταν προσεγγίζουμε διαγνωστικά μία ραγοειδίτιδα πρέπει να έχουμε πάντα υπόψη ότι οι λοιμώδεις ραγοειδίτιδες είναι πιο συχνές στον αγροτικό πληθυσμό, ενώ οι μη λοιμώδεις στον αστικό. Στην μελέτη μας τα δέκα συχνότερα αίτια ραγοειδίτιδων είναι από πλευράς λοιμωδών ραγοειδίτιδων ο HSV-1, ο VZV/HZV, το *Toxoplasma gondii* και το *Mycobacterium tuberculosis*, και από πλευράς μη λοιμωδών ραγοειδίτιδων η σαρκοείδωση, τα Σύνδρομα Λευκών Κηλίδων (και οι οντότητες που εμφανίζονται με λευκές κηλίδες), η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, η φακοαναφυλακτική ραγοειδίτιδα, η νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet και η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα. Από την διαχρονική μελέτη των περιστατικών μας διαπιστώνεται μία σταδιακή αύξηση της επίπτωσης των ερπητοϊών και μείωση των

περιπτώσεων φυματιώδους ραγοειδίτιδας ως προς τα λοιμώδη αίτια. Γενικά, από τα μη λοιμώδη αίτια διαφαίνεται μία αύξηση του αριθμού των ασθενών με Σύνδρομο Λευκών Κηλίδων (ή νόσους που εμφανίζονται με λευκές κηλίδες), καθώς και αυτών με αντιδραστική ραγοειδίτιδα, γεγονός που οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στη συνεχώς βελτιούμενη διαγνωστική ακρίβεια των ραγοειδίτιδων.

Η επιλογή των εργαστηριακών και παρακλινικών εξετάσεων για τη διερεύνηση μίας ραγοειδίτιδας προσαρμόζεται στα επί μέρους χαρακτηριστικά και εξατομικεύεται για κάθε ασθενή, προσανατολιζόμενη πάντα από την κλινική εικόνα και το ιστορικό του ασθενούς. Στην χρονική διάρκεια των 30 ετών της μελέτης η ανάπτυξη νέων διαγνωστικών εξετάσεων, τεχνικών και μέσων συνέβαλε καθοριστικά στη βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας. Χαρακτηριστικό παράδειγμα, κατά τη διάρκεια της περιόδου που περιγράφεται, αποτελούν οι IGRAs που έγιναν διαθέσιμες για την διάγνωση της φυματίωσης αυξάνοντας την διαγνωστική ακρίβεια **[102]**. Επιπλέον, η πρόσφατη περιγραφή νέων κλινικών μορφών διαφόρων τύπων ραγοειδίτιδων (όπως σε περιπτώσεις φυματιώδους ραγοειδίτιδας) **[103]** έχει συμβάλλει στην διαφοροποίηση των ποσοστών εμφάνισης αυτών και τη δημιουργία νέων υποσυνόλων στην εκάστοτε κατηγορία ασθενειών. Παρομοίως, στην περίπτωση της σύφιλης **[104]**, όπως και σε άλλους τύπους λοιμωδών ραγοειδίτιδων **[105]**, η PCR (Polymerase Chain Reaction) έχει συμβάλλει ουσιαστικά στην βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας και της έγκαιρης διάγνωσης **[106]**. Στον δικό μας πληθυσμό ασθενών ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στην αξιολόγηση των διαγνωστικών παρακεντήσεων και τη μελέτη των ενδοφθάλμιων υγρών (υδατοειδές και υαλοειδές). Ειδικότερα, η κυτταρομετρία ροής βοήθησε σημαντικά στην διαφορική διάγνωση της ραγοειδίτιδας από τα σύνδρομα μεταμφίεσης, ιδιαίτερα όσον αφορά αυτά που σχετίζονται με κακοήθη νοσήματα με έμφαση στο πρωτοπαθές ενδοφθάλμιο λέμφωμα το οποίο είναι μια σπάνια μορφή λεμφώματος, και αποτελεί ένα υποσύνολο πρωτοπαθούς λεμφώματος του κεντρικού νευρικού συστήματος **[35]**. Το ενδοφθάλμιο λέμφωμα προέρχεται είτε από το υαλοειδές και τον αμφιβληστροειδή είτε από τον ραγοειδή και μπορεί να προηγείται της συμπτωματολογίας του κεντρικού νευρικού συστήματος. Επίσης, σε περιπτώσεις αρνητικών καλλιέργειών για σηπτικές ενδογενείς ενδοφθαλμίτιδες, η ανάδειξη στην κυτταρομετρία ροής άφθονων πολυμορφοπύρηνων επιβεβαιώνει την υποψία σηπτικής ενδοφθαλμίτιδας. Η PCR για ερπητοϊούς καταδεικνύει ακόμη και άτυπες περιπτώσεις αυτού του τόσο συχνού αιτίου ραγοειδίτιδας. Τέλος, η κυτταρολογική εξέταση **[107]** εντοπίζει στοιχεία όπως φακαίες μάζες (σε φακοαναφυλακτική αντίδραση), αμυλοειδές (σε περιπτώσεις αμυλοείδωσης), κατακρημνίσεις μικροβιακού υλικού (σε σηπτικές ενδοφθαλμίτιδες) και μορφολογία κυττάρων, ειδικά των λεμφοκυττάρων προς επιβεβαίωση διαφόρων κλινικών οντοτήτων (π.χ. ενδοφθάλμιο λέμφωμα). Βασικός γνώμονας, σε διαγνωστικό επίπεδο, για την ορθή

αξιοποίηση της μικρής ποσότητας των ενδοφθάλμιων υγρών είναι η διαμόρφωση ενός στρατηγικού διαγνωστικού σχεδιασμού πριν την παρακέντηση. Βασιζόμενος στο σύνολο των στοιχείων που διαθέτει, ο Οφθαλμίατρος πρέπει να αποφασίσει τις εργαστηριακές εξετάσεις που θα ζητήσει για τα συγκεκριμένα βιολογικά υγρά και οι οποίες περιλαμβάνουν την κυτταρομετρία ροής, την PCR, την κυτταρολογική εξέταση και την καλλιέργεια. Σε ορισμένες περιπτώσεις η βιοψία τόσο οφθαλμικών, όσο και άλλων ιστών ενδέχεται να χρειαστεί για τη διερεύνηση διαφόρων παθολογιών [108]. Η ενδοφθάλμια βιοψία αποτελεί μια ιστοπαθολογική ή κυτταρολογική εκτίμηση χειρουργικά λαμβανομένων δειγμάτων όπως το υδατοειδές, το υαλοειδές, το υποαμφιβληστροειδικό υγρό και ιστών όπως η ίριδα, ο αμφιβληστροειδής και ο χοριοειδής. Θεωρείται ιδιαίτερα χρήσιμη γιατί μπορεί να προσφέρει οριστική διάγνωση, με λεπτομέρειες ως προς τον τύπο των κυττάρων, καθοδηγώντας την διαχείριση του περιστατικού και προσφέροντας πληροφορίες για την πρόγνωση της νόσου. Νεότερες μέθοδοι και τεχνικές για τη λήψη υλικού βιοψίας συνεχίζουν να εξελίσσονται και βρίσκουν μεγαλύτερη εφαρμογή στη λήψη κλινικών αποφάσεων. Επιπλέον, οι ιστοπαθολογικές μελέτες είναι πλέον εφικτές και στα πρώιμα στάδια της νόσου, σε αντίθεση με το παρελθόν που ήταν εφικτό σε οφθαλμούς στους οποίους είχε διενεργηθεί εξόρυξη ή εκσπλάγχχνωση. Σήμερα, οι τεχνικές λήψεις ενδοφθάλμιων υγρών ή ιστών επιτρέπουν τη συχνότερη διενέργεια τέτοιων εξετάσεων. Οι μέθοδοι περιλαμβάνουν την παρακέντηση του προσθίου θαλάμου, τη βιοψία της ίριδας και του ακτινωτού σώματος, τη βιοψία δια λεπτής βελόνης (fine needle aspiration biopsy-FNAB), βιοψία του υαλοειδούς και του αμφιβληστροχοριοειδούς. Οι συχνότερες ενδείξεις περιλαμβάνουν ραγοειδίτιδα μη ανταποκρινόμενη στη θεραπεία, μάζα της ίριδας ή του ακτινωτού, εργαστηριακά και κλινικά ευρήματα που δεν οδηγούν σε σαφή διάγνωση ή σύνδρομα μεταμφίεσης.

Στην προσέγγιση του τρόπου αντιμετώπισης των ραγοειδίτιδων, πλην της βοήθειας που προσφέρει η κλινική ταξινόμηση, η ανατομική εντόπιση (σύμφωνα και με την ανατομική ταξινόμηση) των ραγοειδίτιδων φαίνεται να προσφέρει σημαντική βοήθεια στη διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών στον ελλαδικό χώρο. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας [σχήματα 6-9], οι πρόσθιες ραγοειδίτιδες είναι είτε ιδιοπαθείς (μεγαλύτερο ποσοστό) είτε οφείλονται σε ερπητοϊούς (HSV-1 και VZV/HZV), σε αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, σε νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, σε σαρκοειδωση και σε φακοαναφυλακτική ραγοειδίτιδα, οπότε και η διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση πρέπει να κατευθυνθεί αναλόγως. Αντίστοιχα, οι διάμεσες ραγοειδίτιδες είναι και αυτές ιδιοπαθείς σε ένα μεγάλο ποσοστό, ακολουθούμενες από άλλα αίτια, όπως σκλήρυνση κατά πλάκας και από κάποιους από τους μεγάλους μιμητές που δεν πρέπει ποτέ να διαλάθουν της προσοχής (*Mycobacterium tuberculosis*, σαρκοειδωση και *Bartonella* spp). Ακολούθως, στις οπίσθιες το συχνότερο αίτιο είναι το *Toxoplasma gondii*, με τα σύνδρομα λευκών κηλίδων (και τις προσομοιάζουσες προς αυτά

κλινικές οντότητες), ακολουθούμενα από άλλα αίτια λοιμώδη και μη (*Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*, σαρκοείδωση, νόσο Αδαμαντιάδη- Behçet, νόσο Eales και συμπαθητική οφθαλμία). Εδώ, οι ιδιοπαθείς ραγοειδίτιδες χαρακτηριστικά δεν είναι τόσο συχνές όσο στους ασθενείς με πρόσθια ή διάμεση ραγοειδίτιδα. Άρα, στις οπίσθιες ραγοειδίτιδες πρέπει προσεκτικά να αναζητήσουμε πρακτικά με επιμονή ένα αίτιο. Τέλος, στις πανραγοειδίτιδες, οι ιδιοπαθείς αφορούν πάνω από το 1/3 των περιπτώσεων και ακολουθούνται σε μικρότερα ποσοστά από την πολυεστιακή χοριοειδίτιδα και πανραγοειδίτιδα (που χαρακτηρίζει τυπικά γυναίκες νεαρής και μέσης ηλικίας, μία διακριτή οντότητα που εμφανίζεται και με ευρήματα των συνδρόμων λευκών κηλίδων), τη σαρκοείδωση, τη νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet, την φακοαναφυλακτική ραγοειδίτιδα, ενώ από τα λοιμώδη αίτια πιο συχνά είναι το *Mycobacterium tuberculosis* και η *Brucella* spp. Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η διαγνωστική υποβοηθείται σημαντικά με τη δημιουργία αρχικού διαφοροδιαγνωστικού προσανατολισμού.

Ειδικότερα όσον αφορά την διαφορική διάγνωση των ραγοειδίτιδων, η καλύτερη κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών και των κλινικών, απεικονιστικών και εργαστηριακών ευρημάτων των διαφόρων νοσολογικών οντοτήτων φαίνεται να διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο. Η συμβολή αυτή είναι εμφανής στην διάγνωση ραγοειδίτιδων που οφείλονται στους λεγόμενους «μεγάλους μιμητές», όπως η φυματίωση, η σύφιλη, η σαρκοείδωση και το ενδοφθάλμιο λέμφωμα [39]. Από τα περιστατικά που μελετήθηκαν, ένα επιπλέον λοιμώδες αίτιο που διαπιστώθηκε πως παρουσιάζει μιμητική συμπεριφορά είναι η *Bartonella*, η οποία μπορεί να προκαλέσει ένα αρκετά ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων στον ραγοειδικό ασθενή. Συγκεκριμένα, στους ασθενείς που βρέθηκαν να έχουν ραγοειδίτιδα σχετιζόμενη με τα παθογόνα *Bartonella henselae* και *quintana* καταγράφηκε μια ιδιαίτερη πολυμορφία ως προς τα κλινικά ευρήματα, μεταξύ των οποίων η νευρορετινίτιδα, η θηλίτιδα, η πρόσθια/διάμεση/οπίσθια ραγοειδίτιδα και η πανραγοειδίτιδα, καθώς επίσης και η αμφιβληστροχοριοειδίτιδα και η αγγειίτιδα. Συστήνεται, λοιπόν, σε περιπτώσεις ραγοειδίτιδας με τα ανωτέρω ευρήματα να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση και η *Bartonella*, ενώ πρέπει να τίθενται και οι σχετικές ερωτήσεις κατά την λήψη του ιστορικού (π.χ. επαφή με γάτες ή «εκδορά εξ' ονύχων γαλής») [109, 110]. Ένας ακόμη μεγάλος μιμητής ως προς τις συστηματικές εκδηλώσεις είναι ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος, ο οποίος στον οφθαλμό τείνει να προκαλεί πρωτίστως αγγειίτιδα του αμφιβληστροειδούς (με την μορφή αρτηρίτιδας) [111].

Οι απεικονιστικές εξετάσεις, που έχουν ήδη περιγραφεί, παρουσιάζουν μια συνεχόμενη εξελικτική πορεία και αποτελούν βασική πηγή πληροφοριών για τον ραγοειδικό ασθενή. Το λεγόμενο multimodal imaging, δηλαδή η χρήση πολλών τεχνικών όπως η φωτογραφία προσθίου και οπισθίου ημιμορίου, η FA, η ICGA, ο FAF, το SD-OCT, η OCT

αγγειογραφία κ.ά. παρέχουν πολύτιμα δεδομένα που συμπληρώνουν αυτά που προέρχονται από την ενδεδειγμένη κλινική εξέταση, διαμορφώνοντας μια σφαιρική αντίληψη της φλεγμονώδους δραστηριότητας σε κάθε περιστατικό [112]. Το multimodal imaging επιτρέπει την απεικόνιση ενός ευρέος φάσματος αλλοιώσεων που σχετίζονται με την ραγοειδίτιδα όπως, για παράδειγμα, βλάβες του αμφιβληστροειδούς και του χοριοειδούς, αγγειίτιδα, διαταραχές του οπτικού νεύρου, στοιχεία ισχαιμίας του αμφιβληστροειδούς και οίδημα της ωχράς. Αξίζει να σημειωθεί ότι είναι χρήσιμο όχι μόνο στη διάγνωση του αιτίου της ραγοειδίτιδας, αλλά και στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία [113]. Ο Cunningham Jr [114] τονίζει την χρησιμότητα της απεικόνισης ευρείας γωνίας (Ultra-Widefield imaging), καθώς ένα ευρύτερο οπτικό πεδίο στην απεικόνιση του οπισθίου ημιμορίου μπορεί να αποκαλύψει πιο περιφερικές αλλοιώσεις, οι οποίες δεν είναι εμφανείς με συμβατικά μέσα απεικόνισης. Ο συγκεκριμένος τύπος απεικόνισης μπορεί να φανεί ιδιαίτερα χρήσιμος σε παθολογικές οντότητες όπως η σύφιλη, η APMPE, η MEWDS και το πρωτοπαθές ενδοφθάλμιο λέμφωμα, δεδομένου ότι ένα μεγάλο μέρος των ευρημάτων τους είναι πιθανό να εντοπίζονται στη μέση και άκρα περιφέρεια.

Από την μελέτη των ραγοειδικών ασθενών, προκύπτει ότι ένας σημαντικός αριθμός κλινικών ευρημάτων (οφθαλμικών ή συστηματικών), ευρημάτων παρακλινικών ή εργαστηριακών εξετάσεων [π.χ. επίπεδα ACE ορού, ευρήματα στην αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ανάλυσης, παραμένοντα επί μακρών θετικά αντισώματα στον ορό του αίματος (π.χ. αντισώματα IgM κατά της *Leptospira*)] και δεδομένων που προκύπτουν από την ανάλυση των ευρημάτων των απεικονιστικών εξετάσεων του οφθαλμού αποτελούν βιοδείκτες που είναι χρήσιμοι όχι μόνο διαφοροδιαγνωστικά, αλλά και για την εκτίμηση της έκτασης και της βαρύτητας της ραγοειδίτιδας. Επίσης, οι βιοδείκτες αυτοί είναι χρήσιμοι για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία ή την ανάγκη τροποποίησης αυτής. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η επίμονη ενεργός αγγειίτιδα (όπως μπορεί να φανεί και στην φλουοροαγγειογραφία) σε σαρκοειδική ραγοειδίτιδα παρά τη θεραπεία, ακόμα και την περίπτωση υποχώρησης συμπτωμάτων και ευρημάτων από τους πνεύμονες. Σε περιπτώσεις σοβαρής ραγοειδίτιδας με συμμετοχή του αμφιβληστροειδούς, αν και δεν αποτελούν εξέταση ρουτίνας στις ραγοειδίτιδες, οι ηλεκτροφυσιολογικές εξετάσεις και ιδιαίτερα το ERG (ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα - ΗΑΓ, συμπεριλαμβανομένου του mfERG) συμβάλλουν σημαντικά στην διαφορική διάγνωση οντοτήτων με επικαλύψεις ως προς τα κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα, όπως, για παράδειγμα, σε περιπτώσεις δύσκολης διάκρισης μεταξύ σαρκοειδωσής και BCR ή VKH και APMPE). Από την άλλη πλευρά, στο εγγύς μέλλον, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων της ηλεκτροφυσιολογικής εξέτασης μαζί με τα ευρήματα των μεθόδων απεικόνισης αναμένεται να συμβάλει στην καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας διάφορων τύπων της ραγοειδίτιδας και τη

συνεχιζόμενη χρήση της ηλεκτροφυσιολογίας στην οφθαλμολογική έρευνα. Επί του παρόντος, τα αποτελέσματα του ERG είναι χρήσιμοι βιοδείκτες για την βαρύτητα της φλεγμονής και την εκτίμηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία **[115]**.

Όπως έχει ήδη τονιστεί, ο οφθαλμός μπορεί να αποτελέσει το πρώτο ή και το μοναδικό όργανο-στόχο σε συστηματικά νοσήματα, καθιστώντας σαφές ότι ο οφθαλμίατρος πρέπει να είναι σε θέση να αναγνωρίσει τα οφθαλμικά και συστηματικά ευρήματα που θα τον οδηγήσουν στο συγκεκριμένο συμπέρασμα, δίνοντάς του την δυνατότητα να διαμορφώσει ένα συγκροτημένο διαγνωστικό πλάνο, με τη συμβολή φυσικά και των σχετικών ιατρικών ειδικοτήτων όπου αυτό κρίνεται απαραίτητο **[50, 87, 116, 117]**. Πολλά συστηματικά νοσήματα όπως η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, η σαρκοείδωση, η σκλήρυνση κατά πλάκας, η νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet και οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου σχετίζονται με την εμφάνιση ραγοειδίτιδας, η οποία μπορεί να εμφανιστεί είτε ως η πρώτη εκδήλωση του υποκείμενου νοσήματος είτε σε οποιοδήποτε άλλο χρονικό σημείο στην πορεία της συστηματικής νόσου. Εν προκειμένω, πέραν της εξέλιξης των οφθαλμικών μέσων, η ορθή επιλογή και αξιοποίηση κλασσικών διαγνωστικών μέσων (π.χ. ακτινογραφία οσφυϊκής μοίρας και ιερολαγονίων στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα) **[118, 119]** ή νεότερων τεχνικών συμπληρώνει την ολιστική προσέγγιση του ραγοειδικού ασθενούς (π.χ. η High-resolution CT θώρακος στην διάγνωση της σαρκοείδωσης) **[120]**.

Στο πλαίσιο της μελέτης των ραγοειδίτιδων, και ειδικότερα σε ένα κέντρο αναφοράς, τα παιδιά με ραγοειδίτιδα αποτελούν μία ξεχωριστή και ιδιόμορφη ομάδα ασθενών. Σχετικά με την παιδική ραγοειδίτιδα τίθεται το ερώτημα κάθε πότε πρέπει να εξετάζεται ένα παιδί από τη χρονική στιγμή που διαγνώστηκε με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ώστε να διαγνωστεί έγκαιρα η τυχόν εμφάνιση ραγοειδίτιδας. Φαίνεται ότι μία ασφαλής συχνότητα οφθαλμολογικής εξέτασης τα πρώτα πέντε έτη από την εμφάνιση της συστηματικής νόσου είναι ανά 3-4 μήνες, και κατόπιν, εφόσον δεν εμφανιστεί ραγοειδίτιδα μειώνεται η συχνότητα των επισκέψεων **[121]**.

Ο χρόνος παρακολούθησης και τα τακτικά follow-up φαίνεται να παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στη δυνατότητα εντοπισμού του αιτίου της ραγοειδίτιδας. Όπως περιγράφεται στα αποτελέσματα, το ποσοστό των ασθενών μας με επιβεβαιωμένη διάγνωση του αιτίου της ραγοειδίτιδας (1991-2020) έφθανε μέχρι και το 80.5% στα 5 έτη παρακολούθησης.

Η εξέλιξη της διαγνωστικής ικανότητας που περιγράφεται στα αποτελέσματα της μελέτης, οδήγησε σε μία σταδιακή αύξηση του αριθμού των ασθενών με επιβεβαιωμένη διάγνωση του αιτίου που προκάλεσε την ραγοειδίτιδα. Η βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας, οφείλεται στην αύξηση της κλινικής εμπειρίας, την εξέλιξη των διαγνωστικών τεχνικών και την εγκαθίδρυση ουσιαστικής και εμπειριστατωμένης συνεργασίας με τις υπόλοιπες ειδικότητες

[122]. Παράλληλα, η αύξηση του αριθμού των ασθενών, πέρα από την κλινική εμπειρία, συμβάλλει ουσιαστικά στην εξαγωγή βásiμων και χρήσιμων συμπερασμάτων για τη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση του ραγοειδικού ασθενούς.

Επίσης, καθοριστικό ρόλο στην αποτελεσματική αντιμετώπιση των ραγοειδίτιδων φαίνεται να διαδραματίζει η έγκαιρη παραπομπή σε ειδικό. Ένας μη ειδικός ενδεχομένως να μην είναι πάντα προετοιμασμένος για την ολιστική διαχείριση ενός ασθενή με ραγοειδίτιδα. Σε χώρες όπως το Ηνωμένο Βασίλειο, ο τρόπος και η συχνότητα παραπομπής σε εξειδικευμένα τμήματα έχει βελτιωθεί, με τον αριθμό παραπομπών να παρουσιάζει μία σταδιακή αύξηση τις τελευταίες 2-3 δεκαετίες [51, 52].

Όπως διαπιστώθηκε και με τα δικά μας αποτελέσματα, η καλή συμμόρφωση των ασθενών ως προς την θεραπεία και το follow-up σχετίζεται με καλύτερα αποτελέσματα. Παρεμφερείς μελέτες έρχονται σε συμφωνία με αυτή την παρατήρηση [123, 124]. Η συμμόρφωση με τα φάρμακα παίζει σημαντικό ρόλο στη δραστηριότητα της νόσου σε ασθενείς με ραγοειδίτιδα. Ο εντοπισμός παραγόντων που περιορίζουν τη συμμόρφωση είναι απαραίτητοι για τη βελτιστοποίηση της θεραπείας και τη διαμόρφωση στρατηγικών που θα επιτρέπουν τη μέγιστη συμμόρφωση στη θεραπεία και την τακτική παρακολούθηση [125].

Στις περισσότερες μορφές ραγοειδίτιδας, οι επιπτώσεις στην όραση δεν προκύπτουν από ένα μόνο επεισόδιο, αλλά από υποτροπιάζοντα επεισόδια ή χρόνια φλεγμονή, οδηγώντας στις λεγόμενες «αθροιστικές καταστροφές», ένας όρος που εισήχθη το 2006 από τον Quan Dong Nguyen [126]. Η έγκαιρη παραπομπή σε ειδικό τμήμα, η συνολική διάρκεια της νόσου, η ανατομική θέση της φλεγμονής (πρόσθια, διάμεση, οπίσθια ή πανραγοειδίτιδα) και, το πιο σημαντικό, ο αριθμός των επεισοδίων ραγοειδίτιδας παίζουν καθοριστικό ρόλο στην τελική έκβαση της νόσου [127, 128]. Οι αθροιστικές καταστροφές στους οφθαλμούς με ραγοειδίτιδα οφείλονται στις επαναλαμβανόμενες φλεγμονώδεις προσβολές των ιστών και μπορεί να είναι μεγαλύτερες από το άθροισμα αυτών των μεμονωμένων προσβολών. Με την πάροδο του χρόνου, οι βλάβες αυτές είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε μη αναστρέψιμες συνέπειες. Ένα οξύ φλεγμονώδες επεισόδιο μπορεί να ελέγχεται με φαρμακευτική αγωγή. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια κάθε επανεμφάνισης της φλεγμονής, δεν αποκλείεται ο ασθενής να χάσει σταδιακά την όρασή του και να μην ανακτήσει την επιθυμητή οπτική οξύτητα. Ασθενείς με χρόνια νόσο που λαμβάνουν θεραπεία με περιοδικές περιοφθαλμικές ενέσεις κορτικοστεροειδών συνήθως εμφανίζουν μικρές εξάρσεις της οφθαλμικής φλεγμονής, με αποτέλεσμα την σταδιακή μείωση (σε μία περίοδο αρκετών ετών) [129]. Οι στόχοι του οφθαλμιάτρου στη διαχείριση ασθενών με χρόνια μη λοιμώδη ραγοειδίτιδα περιλαμβάνουν την καταστολή και τον έλεγχο της φλεγμονής, την ανακούφιση των συμπτωμάτων, αλλά και την αποφυγή των αθροιστικών καταστροφών και επιπλοκών, όπως το οίδημα της ωχράς κηλίδας, το γλαύκωμα, η υποτονία και η αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς.

Στον πληθυσμό των ασθενών που μελετήθηκαν, ο καταρράκτης ήταν η πιο συχνή επιπλοκή, επηρεάζοντας περίπου το ένα τέταρτο των ασθενών (1866 ασθενείς, 1998 οφθαλμοί). Η δεύτερη κατά σειρά συχνότητα επιπλοκή ήταν το κυστικό οίδημα της ωχράς (883 ασθενείς, 1084 οφθαλμοί), ακολουθούμενο από το γλαύκωμα (652 ασθενείς, 720 οφθαλμοί). Αναλύοντας τα δεδομένα από την χειρουργική του ραγοειδικού καταρράκτη στους ασθενείς μας, φαίνεται ότι διάφοροι παράγοντες συνέβαλαν καθοριστικά στην βελτίωση των χειρουργικών αποτελεσμάτων. Μερικοί από τους βασικότερους παράγοντες περιλαμβάνουν τις χειρουργικές τεχνικές, τις μικρότερες τομές, την βελτίωση των θεραπευτικών μέσων και την ορθότερη περιεγχειρητική αγωγή, την αύξηση της εμπειρίας, και φυσικά τον σχεδιασμό νέων τύπων ενδοφακών (οι ακρυλικοί υδρόφοβοι θεωρούνται οι πλέον δόκιμοι στον ραγοειδικό καταρράκτη) [130]. Το οπτικό αποτέλεσμα της χειρουργικής του ραγοειδικού καταρράκτη εξαρτάται από την υποκείμενη αιτία, τα συνοδά ευρήματα ή παθολογίες που μπορεί να περιορίζουν την όραση και την περιεγχειρητική βελτιστοποίηση του ελέγχου της φλεγμονής. Μια ολοκληρωμένη προεγχειρητική οφθαλμολογική εκτίμηση για την παρουσία ταυτόχρονης οφθαλμικής παθολογίας, με ιδιαίτερη έμφαση στη συμμετοχή της ωχράς κηλίδας και του οπτικού νεύρου, είναι απαραίτητη για να καθοριστεί ποιοι ασθενείς θα ωφεληθούν από τη βελτίωση της όρασης μετά τη χειρουργική επέμβαση καταρράκτη. Η ενδεδειγμένη κλινική εξέταση σε συνδυασμό με συμπληρωματικές εξετάσεις (αν και όπου αυτές είναι απαραίτητες) μπορεί να βοηθήσει στον προεγχειρητικό χειρουργικό σχεδιασμό και στον προσδιορισμό της ανάγκης για συνδυασμένες ή σταδιακές παρεμβάσεις. Τονίζεται ότι ο οφθαλμός θα πρέπει να είναι σε ηρεμία για τουλάχιστον 3 μήνες πριν από την επέμβαση καταρράκτη. Η προεγχειρητική προφύλαξη με κορτικοστεροειδή είναι σημαντική για τη μείωση του κινδύνου κυστοειδούς οιδήματος της ωχράς κηλίδας και υποτροπής της ραγοειδίτιδας. Η αντιμικροβιακή προφύλαξη μπορεί επίσης να μειώσει τον κίνδυνο επανενεργοποίησης στους οφθαλμούς με λοιμώδη ραγοειδίτιδα. Ο ραγοειδικός καταρράκτης είναι ενίοτε χειρουργικά απαιτητικός λόγω της παρουσίας διαφόρων συνθηκών, όπως φλεγμονωδών μεμβρανών και ανωμαλιών της κόρης (παρουσία οπίσθιων συνεχειών) που δυσχεραίνουν την χειρουργική προσπέλαση. Αυτό μπορεί να ξεπεραστεί με χειροκίνητες διατάσεις, πολλαπλές σφιγκτηροτομές ή μηχανική διαστολή της κόρης. Σε ασθενείς ηλικίας <2 ετών και στους οφθαλμούς όπου η φλεγμονή δεν ελέγχεται καλά, η εμφύτευση ενδοφθάλμιου φακού θα πρέπει να αναβληθεί. Πρέπει να χορηγηθεί μετεγχειρητικά εντατική τοπική ή και από του στόματος προφύλαξη με στεροειδή, εάν η τελευταία ενδείκνυται. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υποτροπή της νόσου, φλεγμονή, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, υποτονία και άλλες επιπλοκές. Οι επιπλοκές πρέπει να αντιμετωπίζονται επιθετικά για τη βελτίωση της

οπτικής αποκατάστασης. Με σωστή επιλογή ασθενών, βελτιωμένες χειρουργικές τεχνικές και βελτιστοποίηση της περιεγχειρητικής και μετεγχειρητικής φροντίδας, σε ασθενείς με ραγοειδικό καταρράκτη μπορούν να επιτευχθούν καλά οπτικά αποτελέσματα [131, 132].

Όσον αφορά τις αιτίες της οφθαλμικής υπερτονίας και του γλαυκώματος σε ασθενείς με ραγοειδίτιδα είναι πολυπαραγοντικές και σχετίζονται με τον πληθυσμό που εξετάζεται, την έγκαιρη έναρξη θεραπείας για την καταστολή της φλεγμονώδους δραστηριότητας, το πόσο επιθετική είναι η θεραπεία για τον έλεγχο της ραγοειδίτιδας, τη χρήση ισχυρών τοπικών στεροειδών και τη χρήση ενδοϋαλοειδικής έγχυσης ή ένθεσης στεροειδών. Η θεραπευτική προσέγγιση του ραγοειδικού γλαυκώματος εξατομικεύεται και συνδέεται άρρηκτα με την υποκείμενη αιτιολογία. Περιλαμβάνει τη θεραπεία της φλεγμονής του οφθαλμού, της υποκείμενης συστηματικής νόσου και φυσικά του γλαυκώματος. Η ραγοειδίτιδα και το γλαύκωμα μπορούν να ελεγχθούν με αντιφλεγμονώδεις και αντιγλαυκωματικούς παράγοντες, αντίστοιχα. Το φάσμα των διαθέσιμων φαρμάκων για την μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης αυξήθηκε δραματικά τα τελευταία χρόνια. Η συντριπτική πλειοψηφία αυτών των παραγόντων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο της της ενδοφθάλμιας πίεσης σε ραγοειδικούς ασθενείς, με μερικές επισημάνσεις. Η επίδραση αυτών των φαρμάκων στην μείωση της πίεσης ενδέχεται να παρουσιάζει διακυμάνσεις στους οφθαλμούς με ραγοειδίτιδα. Έχει θεωρηθεί ότι αγωνιστές υποδοχέων προσταγλανδίνης έχουν την τάση να αυξάνουν τη φλεγμονώδη δραστηριότητα σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών [37]. Για το λόγο αυτό, τα προσταγλανδινικά ανάλογα, λαμβάνοντας υπόψη και τη δική μας εμπειρία, θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με ερπητική κερατοραγοειδίτιδα ή κυστικό οίδημα της ωχράς [37]. Με βάση τα συγκεκριμένα στοιχεία, προτείνεται η χρήση των β-blockers ή/και των αναστολέων της καρβονικής ανυδράσης, ενώ για τη βριμονιδίνη υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις. Σε περιπτώσεις που η ενδοφθάλμια πίεση δεν ρυθμίζεται συνδυάζοντας τους δύο τελευταίους παράγοντες, αρχίζει να κερδίζει έδαφος η χειρουργική θεραπεία. Σε πολλές περιπτώσεις, η ίδια η καταστολή της φλεγμονώδους διεργασίας συμβάλλει στον έλεγχο της ενδοφθάλμιας πίεσης. Πρέπει να υπογραμμιστεί ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν άμεση και επιθετική αντιφλεγμονώδη φαρμακευτική αγωγή τείνουν να έχουν σημαντικά καλύτερη κλινική πορεία ως προς το ραγοειδικό γλαύκωμα. Σε περιπτώσεις που τα φάρμακα κατά του γλαυκώματος είναι ανεπαρκή (περίπου 25-30%) επιλέγονται επεμβατικές και χειρουργικές θεραπείες (π.χ. TRAB, GDD, MIGS) [37]. Τα αποτελέσματα και η εμπειρία του κέντρου μας υποδεικνύουν ότι σε οφθαλμούς με απόλυτο έλεγχο της φλεγμονής για τουλάχιστον 3 μήνες προκρίνουν την TRAB+MMC, επί αποτυχίας αυτής MIGS (Ex-press) και σε ανθεκτικές περιπτώσεις GDD. Δεδομένου ότι όλες αυτές οι παράμετροι ποικίλλουν μεταξύ εξειδικευμένων κλινικών με τρόπους που είναι δύσκολο να ποσοτικοποιηθούν, οι

προσπάθειες απευθείας σύγκρισης μεταξύ μελετών πρέπει πάντα να γίνονται με προσοχή. Ωστόσο, το δευτερογενές γλαύκωμα ή η οφθαλμική υπερτονία / γλαύκωμα που προκαλείται από στεροειδή αναγνωρίζεται ως μια κοινή και σημαντική επιπλοκή σε ασθενείς με ραγοειδίτιδα [51, 52].

Αναφορικά με την βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών που περιγράφεται στις προηγούμενες παραγράφους, θα πρέπει να επισημανθεί και ο ρόλος της υαλοειδεκτομής δια της pars plana (PPV) στους οφθαλμούς με ραγοειδίτιδα, η οποία έχει διάφορες διαγνωστικές και θεραπευτικές ενδείξεις. Με την έλευση της χειρουργικής υαλοειδούς με μικροτομή (MIVS), η χρήση του PPV στην ραγοειδίτιδα αυξήθηκε και απέκτησε ένα ευρύτερο φάσμα ενδείξεων λόγω του μικρότερου χειρουργικού χρόνου, της μικρότερης δυσφορίας των ασθενών, των λιγότερων ουλών του επιπεφυκότα και των μειωμένων επιπλοκών σε σύγκριση με την κλασική 20G υαλοειδεκτομή [133]. Λόγω της ταχύτερης μετεγχειρητικής αποκατάστασης όσον αφορά την οπτική βελτίωση και τη μείωση της φλεγμονής και τη μειωμένη διάρκεια των συστηματικών κορτικοστεροειδών, το MIVS έχει κερδίσει δημοτικότητα στην ραγοειδίτιδα ως συμπληρωματική θεραπεία. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του MIVS σχετίζεται με τις αναδυόμενες τεχνικές υαλοειδεκτομής με καλύτερους και νεότερους κόπτες, ενδοφωτισμό και βοηθητικά όργανα/εργαλεία. Λόγω των εργαλείων και των υγρών του MIVS, η PPV εμφανίζεται ως μια ασφαλής και χρήσιμη εναλλακτική λύση για τις διαγνωστικές προκλήσεις στην ραγοειδίτιδα [134], βοηθώντας στην έγκαιρη διάγνωση και την καλύτερη έκβαση της φλεγμονώδους νόσου, ακόμη και επί παρουσίας σοβαρής και ενεργού φλεγμονής, η οποία κάποτε θεωρούνταν σχετική αντένδειξη για τη διενέργεια χειρουργικής επέμβασης υαλοειδούς. Ωστόσο, για χειρουργικές επεμβάσεις επί θεραπευτικών ενδείξεων και επιπλοκών της ραγοειδίτιδας, είναι σκόπιμο να επιτευχθεί ο βέλτιστος έλεγχος της φλεγμονής για καλύτερα αποτελέσματα. Οι αυξανόμενες αναφορές για τη χρήση του MIVS στην ραγοειδίτιδα έχουν οδηγήσει στην ευρύτερη αποδοχή του από τους κλινικούς ιατρούς που εξειδικεύονται στις ραγοειδίτιδες.

Προς το παρόν, δεν υπάρχουν κατευθυντήριες γραμμές ή επίσημη βιβλιογραφία που να περιγράφει πόσα επεισόδια φλεγμονής πρέπει να εμφανιστούν ή πόσο καιρό πρέπει να διαρκέσει κάθε επεισόδιο προτού γίνουν εμφανείς οι αθροιστικές βλάβες. Ο αριθμός και η διάρκεια των επεισοδίων ποικίλλουν μεταξύ των διαφόρων αιτιολογικών παραγόντων. Ως εκ τούτου, ο ρόλος του οφθαλμιάτρου είναι να καθορίσει πότε η ασθένεια πρέπει να θεωρηθεί χρόνια και σε ποιες από αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται μακροχρόνια θεραπεία.

Με βάση τα αποτελέσματά μας, σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες αποτελούν οι συχνές υποτροπές της φλεγμονής και η παρατεταμένη ενεργός ραγοειδίτιδα ιδιαίτερα όταν υπερβαίνει τους 6 μήνες, όπως επίσης και το αυξημένο πάχος του αμφιβληστροειδούς σε περιπτώσεις

ραγοειδικού οιδήματος (CRT > 400μm). Εδώ πρέπει να τονιστεί ότι η διάρκεια τέτοιων οιδημάτων της ωχράς παίζει σημαντικό ρόλο, ιδίως στους οφθαλμούς με κυστικό οίδημα, καθώς αυξάνεται η πιθανότητα δημιουργίας οπής της ωχράς [135]. Τέλος, ακόμα και σε οξείες καταστάσεις, η έντονη κυτταρική αντίδραση του προσθίου θαλάμου και η μακροχρόνια παραμονή φαινομένου Tyndall είναι δυσμενείς προγνωστικοί δείκτες για την τελική έκβαση, όπως επίσης και το έντονο haze του υαλοειδούς. Όλοι αυτοί οι κλινικοί και απεικονιστικοί δείκτες συνδυάζονται με αθροιστικές καταστροφές που επηρεάζουν σημαντικά την τελική έκβαση της νόσου, και επομένως, αποτελούν αξιόπιστους προγνωστικούς δείκτες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τον καθορισμό και των θεραπευτικών πρωτοκόλλων [136].

Τα στατιστικά ευρήματα που προέκυψαν από την δική μας μελέτη υποδεικνύουν ότι ο αριθμός των υποτροπών, καθώς και η χρονιότητα της φλεγμονής σχετίζονται με χειρότερη έκβαση. Η χρόνια φλεγμονή μπορεί να συμβεί με διάφορους τρόπους. Πρώτον, ενδέχεται η ασθένεια να είναι ανθεκτική σε βαθμό που να μην υπάρχει επαρκής θεραπεία για αυτήν. Επίσης, σε περίπτωση καθυστέρησης της τελικής διάγνωσης μπορεί να καθυστερήσει η έναρξη της κατάλληλης θεραπείας ή ο ασθενής να λάβει ανεπαρκή θεραπεία. Μερικοί ιατροί μπορεί να πιστεύουν ότι η σταδιακή βλάβη είναι αποδεκτή ή αναμενόμενη, στην πραγματικότητα όμως κάτι τέτοιο μπορεί να οδηγήσει στην έκπτωση της οπτικής λειτουργίας. Επίσης, είναι σημαντικό να υπογραμμιστεί ότι στην οπίσθια ραγοειδίτιδα με χρόνια φλεγμονή, οι ασθενείς μπορεί τελικά να παρουσιάσουν επιπλοκές, όπως η χοριοειδική νεοαγγείωση ή το οίδημα της ωχράς κηλίδας, που μπορεί να προκαλέσουν μόνιμη βλάβη και απώλεια οπτικής οξύτητας. Η ραγοειδίτιδα απαιτεί προσεκτική αντιμετώπιση για την ελαχιστοποίηση της απώλειας όρασης. Η ανεπαρκής ή ακατάλληλη θεραπεία που επιτρέπει συχνές υποτροπές της νόσου ή "χαμηλού βαθμού" χρόνια φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε συσσωρευτικές ιστικές αλλοιώσεις. Για να αποφευχθεί η εμφάνιση τέτοιων ανατομικών και λειτουργικών βλαβών, ο στόχος του θεράποντος ιατρού θα πρέπει να είναι ο όσο το δυνατόν μεγαλύτερος περιορισμός κάθε φλεγμονώδους διεργασίας.

Για πολλά χρόνια η θεραπεία της μη λοιμώδους ραγοειδίτιδας στηριζόταν στα κορτικοστεροειδή, τα οποία χορηγούνται σε τρεις μορφές: τοπικά (ως σταγόνες), τοπικά ως υποτενόνια ένεση ή ενδοϋαλοειδικά, και συστηματικά. Κάθε μία από αυτές τις θεραπευτικές επιλογές έχει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα, και πρέπει να χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο ενός εξατομικευμένου θεραπευτικού πλάνου για κάθε ασθενή. Τα ανοστροποποιητικά φάρμακα (μεθοτρεξάτη, αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη κλπ.) μπορούν να χρησιμοποιηθούν στο θεραπευτικό σχήμα μειώνοντας την ανάγκη για υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών ("steroid-sparing agents"), ειδικά σε κλινικές οντότητες που ενδέχεται να υπάρχει χρόνια φλεγμονή, όπως η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα ή η νόσος Αδαμαντιάδη- Behçet [137, 138]. Στο υλικό της μελέτης μας [σχήμα 21] τα

κυριότερα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν και χρησιμοποιούνται ακόμα ήταν η μεθοτρεξάτη, η αζαθειοπρίνη, η κυκλοσπορίνη-A και λιγότερο η κυκλοφωσφαμίδη, το mycophenolate mofetil και το etanercept.

Ένα μεγάλο μέρος της βελτίωσης στην αντιμετώπιση των μη λοιμωδών ραγοειδίτιδων αποδίδεται στην σταδιακή αύξηση της χρήσης των βιολογικών παραγόντων [139]. Οι «τροποποιητές» βιολογικής απόκρισης (“biologic response modifiers”) που συνήθως αναφέρονται ως βιολογικοί παράγοντες, είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει θεραπευτικές πρωτεΐνες σχεδιασμένες να εμποδίζουν τη δραστηριότητα των βιοδραστικών διαμεσολαβητών της ανοσολογικής απόκρισης. Οι βιολογικοί παράγοντες αποτελούν κυρίως ανασυνδυασμένα αντισώματα και πρωτεΐνες που προέρχονται από αντισώματα. Η συμβατική θεραπεία με κορτικοστεροειδή και ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες (όπως μεθοτρεξάτη, αζαθειοπρίνη, mycophenolate mofetil και κυκλοσπορίνη) μπορεί να μην είναι επαρκής για τον έλεγχο της φλεγμονής των οφθαλμών ή την πρόληψη μη οφθαλμικών επιπλοκών σε ασθενείς με ανθεκτική στη θεραπεία ραγοειδίτιδα. Η προσθήκη βιολογικών παραγόντων είναι πολύ χρήσιμη όταν η συμβατική ανοσοτροποποιητική θεραπεία έχει αποτύχει ή δεν έχει γίνει ανεκτή από τον ασθενή, προσφέροντας σημαντικά οφέλη τόσο στη θεραπεία της οφθαλμικής, όσο και της συστηματικής φλεγμονής. Η θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες, κυρίως του infliximab και του adalimumab, έχει αποδειχθεί ότι είναι γρήγορα αποτελεσματική για τη θεραπεία διαφόρων υποτύπων ραγοειδίτιδας και αποφρακτικής αγγειίτιδας του αμφιβληστροειδούς, ιδιαίτερα σε ραγοειδικούς ασθενείς με νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet ή ραγοειδίτιδας που σχετίζεται με τη νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα. Στο μέλλον, άλλοι παράγοντες όπως το golimumab, abatacept, canakinumab, gevokizumab, tocilizumab και alemtuzumab αναμένεται να έχουν θετικά αποτελέσματα για την αντιμετώπιση των μη λοιμωδών ραγοειδίτιδων. Έχει αποδειχθεί ότι με σωστή παρακολούθηση, η βιολογική θεραπεία μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με ραγοειδίτιδα, ιδιαίτερα σε εκείνους με ταυτόχρονα συστηματικά συμπτώματα. Ωστόσο, λόγω του υψηλού κόστους, καθώς και των περιορισμένων μακροπρόθεσμων δεδομένων ασφάλειας, δεν συνιστώνται από όλους ως θεραπεία πρώτης γραμμής για περιπτώσεις ασθενών με μη λοιμώδη ραγοειδίτιδα. Αυτοί οι παράγοντες πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή από έμπειρους κλινικούς ιατρούς σε εξειδικευμένα κέντρα [138-140]. Στην Ελλάδα η πρώτη μελέτη για τη χρήση των βιολογικών παραγόντων στην Οφθαλμολογία δημοσιεύτηκε πριν από 20 χρόνια [141] και έκτοτε ενισχύθηκε η άποψη ότι οι βιολογικοί παράγοντες μπορεί να αποτελέσουν ιδιαίτερα χρήσιμη θεραπεία στην αντιμετώπιση της μη λοιμώδους ραγοειδίτιδας και αμφιβληστροειδικής αγγειίτιδας. Την τελευταία πενταετία περίπου το adalimumab είναι εγκεκριμένο φάρμακο και στην Ελλάδα στην αντιμετώπιση της μη λοιμώδους διάμεσης και

οπίσθια ραγοειδίτιδας και πανραγοειδίτιδας [142], ενώ έχει συμπληρωθεί τριετία από την έναρξη της επίσημης χρήσης του adalimumab στην Ελλάδα για τη μη λοιμώδη πρόσθια ραγοειδίτιδα στα παιδιά άνω των δύο ετών [143, 144] με πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα σε συνδυασμό ή όχι με μεθοτρεξάτη. Επιπλέον, αξίζει να τονιστεί και η συμβολή της ιντερφερόνης στην θεραπεία των μη λοιμωδών ραγοειδίτιδων όπως αναφέρεται σε ορισμένες μελέτες παρ' όλο που εμφανίζει σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Στο δικό μας υλικό οι νεότερες θεραπείες αφορούν τους βιολογικούς παράγοντες με κύριο εκπρόσωπο το adalimumab [145], ενώ σε καμία περίπτωση δεν χρησιμοποιήσαμε ιντερφερόνη. Υπενθυμίζεται ότι πριν από την έναρξη οποιασδήποτε ανοσοτροποποιητικής αγωγής πρέπει να έχει αποκλειστεί η πιθανότητα λοιμώδους νοσήματος.

Διαπιστώνεται ότι η δημιουργία τόσο διαγνωστικών, όσο και θεραπευτικών αλγορίθμων συμβάλλουν καθοριστικά στην βελτιστοποίηση της αντιμετώπισης των ραγοειδίτιδων. Είναι σημαντικό τα πρωτόκολλα σε κάθε κέντρο να αναμορφώνονται σε βάθος χρόνου λαμβάνοντας υπόψη τις αλλαγές στο προφίλ των ασθενών ανά περιοχή, αλλά και τα νεότερα δεδομένα σε επίπεδο διαγνωστικών τεχνικών και θεραπευτικών μέσων. Τα στοιχεία που προκύπτουν από την ανάλυση των δεδομένων της μελέτης μας (1991-2020) επέτρεψαν την διαμόρφωση ανάλογων διαγνωστικών και θεραπευτικών αλγορίθμων, και κατ' επέκταση, την ολιστική προσέγγιση των ραγοειδίτιδων.

Αρχικά, σε σχέση με τους διαγνωστικούς αλγόριθμους, είναι σημαντικό να επιβεβαιωθεί ή να αποκλεισθεί το λοιμώδες αίτιο και το σύνδρομο μεταμφίεσης (ειδικά στις περιπτώσεις που μπορεί να σχετίζεται με κακοήθεια ή με ανθεκτική σηπτική λοίμωξη). Οι παρακεντήσεις τόσο για τη λήψη (κυρίως) υδατοειδούς, όσο και υαλοειδούς για εργαστηριακές εξετάσεις, όπως προκύπτει από τα αποτελέσματά μας είναι πρωταρχικής σημασίας για την επιβεβαίωση ή αποκλεισμό μιας διάγνωσης ή τουλάχιστον για τον διαφοροδιαγνωστικό προσανατολισμό. Άρα, μεγαλύτερος αριθμός παρακεντήσεων για τη μελέτη των ενδοφθαλμίων υγρών συνεπάγεται πρωιμότερη και ακριβέστερη διάγνωση. Επειδή τα υγρά του οφθαλμού και κυρίως το υδατοειδές δεν είναι δυνατό να ληφθούν σε μεγάλη ποσότητα, είναι σημαντική, με βάση το ιστορικό και την κλινική εικόνα, η ιεράρχηση των αιτουμένων εξετάσεων. Επίσης, οι απεικονιστικές εξετάσεις είναι ιδιαίτερης σημασίας ως προς την ανάλυση των δεδομένων με στόχο την κατηγοριοποίηση, την αξιολόγηση της βαρύτητας των ραγοειδίτιδων και την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τους βιοδείκτες και τους προγνωστικούς παράγοντες. Η αξιοποίηση όλων των απαραίτητων απεικονιστικών εξετάσεων πρέπει να γίνεται αναλόγως της ανατομικής εντόπισης της ραγοειδίτιδας, του ιστορικού και της διαγνωστικής υποψίας όχι μόνο πριν από την έναρξη της θεραπείας, αλλά και κατά την παρακολούθηση του ασθενούς.

Στη συνέχεια, σχετικά με τους θεραπευτικούς αλγόριθμους, η έναρξη της αγωγής στις λοιμώδεις ραγοειδίτιδες πρέπει να είναι άμεση ή τουλάχιστον χωρίς σημαντική καθυστέρηση (π.χ. έναρξη αντιϊκής θεραπείας σε περιπτώσεις ARN, συφιλιδικής ή τοξοπλασμικής ραγοειδίτιδας). Σε πολλές από αυτές τις περιπτώσεις η έναρξη της αγωγής μπορεί να στηριχθεί μόνο στην κλινική διάγνωση ή υποψία, ακόμη και πριν την εργαστηριακή επιβεβαίωση, προκειμένου να προληφθούν οι ενδεχομένως καταστροφικές επιπτώσεις για την όραση. Το ίδιο ισχύει και για τις σοβαρές σηπτικές λοιμώξεις, όπως, για παράδειγμα, οι ενδογενείς ενδοφθαλμίτιδες που ανήκουν στα σύνδρομα μεταμφίσεως. Από την άλλη πλευρά, όσον αφορά τις μη λοιμώδεις ραγοειδίτιδες, οι θεραπευτικοί αλγόριθμοι που προκύπτουν ως τελικό αποτέλεσμα της ανάλυσης των θεραπευτικών πρωτοκόλλων τα 30 αυτά έτη, προσφέρουν τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν ως κατευθυντήριες οδηγίες. Η εγκυρότητά τους απορρέει από την ανάλυση ενός μεγάλου αριθμού ασθενών σε ένα μεγάλο χρονικό διάστημα. Η απόκτηση ουσιαστικής εμπειρίας στο κέντρο μας επέτρεψε την αποφυγή των κατά μεμονωμένων εκτιμήσεων και των μη δόκιμων θεραπευτικών προσεγγίσεων σε ένα τόσο σοβαρό πρόβλημα όπως η ραγοειδίτιδα. Η ορθή αντιμετώπιση ενός ραγοειδικού ασθενούς προσφέρει τη δυνατότητα αποτελεσματικότερης θεραπευτικής προσέγγισης, μειώνοντας τις αθροιστικές καταστροφές και δημιουργώντας τις προϋποθέσεις για όσο το δυνατόν καλύτερη έκβαση όχι μόνο ως προς την όραση, αλλά και την γενικότερη υγεία του ασθενούς.

Συμπεράσματα

Η μελέτη ενός μεγάλου αριθμού ασθενών με ραγοειδίτιδα σε ένα χρονικό διάστημα τριών δεκαετιών μας επιτρέπει να αντλήσουμε χρήσιμα συμπεράσματα σε πολλαπλά επίπεδα, επιτρέποντας την βελτίωση της αντιμετώπισής τους. Διαπιστώνεται ότι η βελτίωση των εργαστηριακών τεχνικών, η εξέλιξη της απεικόνισης (imaging) και η ουσιαστική συνεργασία με άλλες ειδικότητες έχουν συμβάλει σημαντικά στην διαγνωστική ικανότητα, προσφέροντας την δυνατότητα πιο γρήγορης και ακριβούς αναγνώρισης του αιτίου της ραγοειδίτιδας. Ειδικά στις λοιμώδεις ραγοειδίτιδες, η έγκαιρη διάγνωση του αιτιολογικού παράγοντα προσφέρει την δυνατότητα άμεσης έναρξης της κατάλληλης αντιμικροβιακής θεραπείας. Αυτή η παράμετρος είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς οι λοιμώδεις ραγοειδίτιδες τείνουν να έχουν πολύ καλή έκβαση όταν ξεκινήσει χωρίς καθυστέρηση η έναρξη της κατάλληλης θεραπείας. Από την άλλη πλευρά, στις μη λοιμώδεις ραγοειδίτιδες δεν θα πρέπει να παραβλέπεται η πιθανότητα ύπαρξης υποκείμενου συστηματικού νοσήματος, στο οποίο ο οφθαλμός ενδέχεται να αποτελεί το πρώτο όργανο-στόχο, με τις συστηματικές εκδηλώσεις να εμφανίζονται ακόμη και πέντε χρόνια μετά το πρώτο επεισόδιο ραγοειδίτιδας. Παράλληλα, η συνεχής πρόοδος στην δημιουργία νέων θεραπευτικών στρατηγικών και μέσων, και οι συνεχώς εξελισσόμενες χειρουργικές τεχνικές, έχουν συνεισφέρει όχι μόνο στην πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση της φλεγμονώδους διεργασίας, αλλά και στην πρόληψη και διαχείριση των σχετιζόμενων επιπλοκών. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης έρχονται σε συμφωνία με τα νεότερα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας, σύμφωνα με τα οποία η αποτελεσματικότητα στην διαχείριση των ραγοειδίτιδων σχετίζεται άμεσα με την εμπειρία του κέντρου αναφοράς. Ωστόσο, πέρα από την έγκαιρη παραπομπή ενός ραγοειδικού ασθενούς σε ένα ειδικό τμήμα, φαίνεται ότι η συμμόρφωση του ασθενούς με την θεραπεία και η στενή παρακολούθηση αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες όσον αφορά την τελική έκβαση (ανατομικό και λειτουργικό αποτέλεσμα). Συμπερασματικά, όλοι οι παραπάνω παράγοντες οδηγούν στον περιορισμό των λεγόμενων «αθροιστικών καταστροφών» (“cumulative damages”), διασφαλίζοντας ένα καλύτερο τελικό αποτέλεσμα για την όραση του ασθενούς και, κατ’ επέκταση, της ποιότητας ζωής του.

Συνοπτικά, λαμβάνοντας υπόψη και τους αλγόριθμους που προέκυψαν ως αποτέλεσμα της ανάλυσης των δεδομένων των ασθενών, τα κυριότερα συμπεράσματα που διαμορφώνουν τις κατευθυντήριες γραμμές στη διάγνωση και θεραπεία των ραγοειδίτιδων παρατίθενται ως ακολούθως:

1. Λαμβάνεται υπόψη το λεπτομερειακό ιστορικό και η κλινική εικόνα για τον αρχικό διαφοροδιαγνωστικό προσανατολισμό.
2. Λαμβάνονται υπόψη τα επιδημιολογικά δεδομένα για τον ίδιο λόγο.
3. Έχουμε πάντα υπόψη ότι ο οφθαλμός μπορεί να είναι το πρώτο ή και μοναδικό όργανο-στόχος μίας λοιμώδους ή μη λοιμώδους νόσου, οπότε απαιτείται και η συμβολή άλλων ειδικοτήτων για τη διαγνωστική διερεύνηση πιθανής υποκείμενης νόσου.
4. Σε μία ραγοειδίτιδα είναι σημαντικό να αποκλεισθεί ή να επιβεβαιωθεί η πιθανότητα λοιμώδους αιτιολογίας. Η μη διάγνωση λοιμώδους φλεγμονής μπορεί να αποβεί μοιραία για την όραση. Σε ορισμένες περιπτώσεις, αναλόγως της κλινικής εικόνας μπορεί να αρχίσει αντιμικροβιακή θεραπεία και πριν τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων.
5. Η παρακέντηση για τη λήψη ενδοφθάλμιων υγρών πρέπει να γίνεται όσο το δυνατόν συχνότερα και στις πρόσθιες ραγοειδίτιδες χωρίς ενδείξεις άλλου νοσήματος. Η λήψη υδατοειδούς για εργαστηριακές εξετάσεις πρέπει να γίνεται σε όλες ανεξαιρέτως τις περιπτώσεις. Οι κυρίαρχες εργαστηριακές εξετάσεις των ενδοφθάλμιων υγρών είναι η κυτταρομετρία ροής και η PCR, ακολουθούμενες από την κυτταρολογική εξέταση και τις καλλιέργειες.
6. Στις ραγοειδίτιδες που αφορούν το οπίσθιο ημιμόριο το multimodal imaging για τον έλεγχο του βυθού είναι καθοριστικής σημασίας.
7. Οι πιο συχνές λοιμώδεις ραγοειδίτιδες είναι αυτές από *ερπητοϊούς* και μάλιστα οι πρόσθιες, οι οποίες την τελευταία δεκαετία παρουσίασαν σημαντική αύξηση.
8. Η πιο συχνή οπίσθια ραγοειδίτιδα οφείλεται στο *Toxoplasma gondii* που αποτελεί και την δεύτερη πιο συχνή αιτία λοιμώδους ραγοειδίτιδας.
9. Είναι σημαντική η ανίχνευση για σύνδρομο μεταμφίεσης, γιατί η μη διάγνωση μπορεί να έχει σοβαρή επίπτωση στην όραση ή και τη ζωή του ασθενούς.
10. Σχετικά με τις μη λοιμώδεις ραγοειδίτιδες τα πιο συχνά υποκείμενα συστηματικά νοσήματα είναι η σαρκοείδωση, η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, η νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet και η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα.
11. Ιδιαίτερη προσοχή σε αιτίες που οφείλονται σε εστιακές ή απομακρυσμένες φλεγμονές, γιατί στο παρελθόν, αλλά και γενικότερα, είχαν υποεκτιμηθεί.
12. Ιδιαίτερη προσοχή στα Σύνδρομα Λευκών Κηλίδων ή στις οντότητες που εμφανίζονται και με λευκές κηλίδες, καθώς παρουσιάζουν και δυσχέρειες στην αντιμετώπισή τους.

13. Ιδιαίτερη προσοχή στους μεγάλους μιμητές που μπορεί να μιμηθούν άλλες οντότητες ή να γίνει σύγχυση και μεταξύ τους [σαρκοειδωση, σύφιλη, φυματίωση, φλεγμονή από *Bartonella* spp. (όπως αναδείχθηκε από τις μελέτες μας) και ενδοφθάλμιο λέμφωμα].
14. Τήρηση των θεραπευτικών πρωτοκόλλων (και ως προς τη χρονική διάρκεια) τόσο στις λοιμώδεις, όσο και στις μη λοιμώδεις ραγοειδίτιδες, γιατί έτσι περιορίζονται οι αθροιστικές καταστροφές και κατά συνέπεια οι επιπλοκές.
15. Αξιοποίηση και εκτίμηση του ρόλου και της δυνατότητας των βιολογικών παραγόντων στη θεραπεία των μη λοιμωδών ραγοειδίτιδων, αφού αποτελούν πλέον θεραπεία αιχμής.
16. Αξιοποίηση των δυνατοτήτων των χειρουργικών θεραπειών με την τήρηση της κατάλληλης περιεγχειρητικής αγωγής για έναν ήρεμο από πλευράς φλεγμονής οφθαλμό.
17. Στενή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της νόσου και της θεραπείας (ελέγχοντας την ανταπόκριση και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες). Επίσης, η μακροχρόνια παρακολούθηση μπορεί να αποκαλύψει όψιμες επιπλοκές και να συμβάλλει στην τελική διάγνωση του αιτίου.
18. Γνωστοποίηση στους ιατρούς των άλλων ειδικοτήτων και στους γενικούς οφθαλμιάτρους ότι η καθυστέρηση της αντιμετώπισης μιας ραγοειδίτιδας μπορεί να αποβεί μοιραία για την όραση. Οι ραγοειδίτιδες είναι μία ομάδα παθήσεων που πρέπει να αντιμετωπίζονται όσο το δυνατόν πιο γρήγορα σε κέντρο αναφοράς ή από οφθαλμιάτρους με εξειδίκευση στο συγκεκριμένο αντικείμενο.
19. Πλήρης ενημέρωση του ασθενούς για τη νόσο του και για τη σημασία της συμμόρφωσης προς τις οδηγίες και τα θεραπευτικά σχήματα.

20. Η τήρηση των διαγνωστικών και των θεραπευτικών αλγορίθμων ως τελικό «απόσταγμα» της μελέτης ενός μεγάλου αριθμού ασθενών σε ένα μεγάλο χρονικό διάστημα είναι ιδιαίτερα πολύτιμη για την επίτευξη όλων των ανωτέρω, αποτελώντας την βάση της περαιτέρω βελτίωσης της αντιμετώπισης των ραγοειδίτιδων σε ένα κέντρο με εξαιρετική πλέον εμπειρία. Στο σημείο αυτό, οι βιοδείκτες και οι προγνωστικοί παράγοντες παίζουν κρίσιμο ρόλο στον καθορισμό των θεραπευτικών επιλογών. Έτσι, με την εισαγωγή νέων διαγνωστικών τεχνικών και θεραπευτικών μέσων, η όποια τροποποίηση των αλγορίθμων (έχοντας ήδη τη βάση προσέγγισης των ραγοειδίτιδων) είναι εφικτή προσφέροντας τη δυνατότητα συνεχούς αναβάθμισής τους με στόχο την βελτιστοποίηση της έκβασης στους οφθαλμούς των ραγοειδικών ασθενών.

Περίληψη

Σκοπός της μελέτης: Η ανάλυση των δεδομένων της διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών με ραγοειδίτιδα σε ένα τριτοβάθμιο ακαδημαϊκό κέντρο αναφοράς και η ανάπτυξη αλγορίθμων για την βελτίωση της αντιμετώπισης των ραγοειδίτιδων.

Υλικό και μέθοδοι: Μελέτη παρατήρησης των ασθενών με ραγοειδίτιδα που αντιμετωπίστηκαν στο Τμήμα Οφθαλμικών Φλεγμονών και Λοιμώξεων της Οφθαλμολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (Π.Γ.Ν.Ι.) από το 1991-2020. Πέρα από το επιδημιολογικό προφίλ των ασθενών, έγινε καταγραφή των ποσοστών της διαγνωστικής προσέγγισης των αιτίων των διαφόρων ραγοειδίτιδων, των διαγνωστικών διαδικασιών, των θεραπευτικών προσεγγίσεων της φλεγμονής, των επιπλοκών των ραγοειδίτιδων και της αντιμετώπισή τους, καθώς και των παραμέτρων που οδήγησαν σε αποτυχία της θεραπείας, αλλά και των παραμέτρων που οδήγησαν στην βελτίωση της αντιμετώπισης των ραγοειδίτιδων.

Αποτελέσματα: Από το σύνολο των 6191 ραγοειδίτιδων που μελετήθηκαν οι 1925 ήταν λοιμώδεις, οι 4125 μη λοιμώδεις, ενώ καταγράφηκαν και 141 σύνδρομα μεταμφίεσης. 5950 ασθενείς ήταν ενήλικες (≥ 18 ετών) με μία μικρή υπεροχή στις γυναίκες και οι 241 παιδιά (<18 ετών). Αν και το μεγαλύτερο μέρος των ασθενών προέρχεται από τα Ιωάννινα (2400 περιστατικά) και την υπόλοιπη Ήπειρο (1031 περιστατικά), ένας σημαντικός αριθμός ασθενών προέρχεται από άλλες περιοχές της Ελλάδας, ενώ καταγράφηκαν 428 περιστατικά από το εξωτερικό. Σε 6050 ασθενείς με ραγοειδίτιδα (αφαιρώντας τις 141 περιπτώσεις συνδρόμων μεταμφίεσης), λαμβάνοντας υπόψη ότι σε αρκετούς ασθενείς η ραγοειδίτιδα αφορούσε και τους δύο οφθαλμούς, πρόσθιες ραγοειδίτιδες αφορούσαν 4557 οφθαλμούς (59.1% του συνόλου), διάμεσες ραγοειδίτιδες 461 οφθαλμούς (5.99%), οπίσθιες ραγοειδίτιδες 1685 οφθαλμούς (21.85%) και πανραγοειδίτιδες 1007 οφθαλμούς (13.06%). Από τις λοιμώδεις ραγοειδίτιδες το 60.40% ήταν ιοί, το 22.90% παράσιτα και το 16.70% βακτήρια. Το 24.2% του συνόλου των ραγοειδίτιδων (1500 περιστατικά) οφείλεται σε 4 μικροοργανισμούς. Η ερπητική ραγοειδίτιδα (HSV-1 και VZV/HZV) ήταν το συνηθέστερο αίτιο λοιμώδους ραγοειδίτιδας (14.87%), ακολουθούμενη από την τοξοπλάσμωση (6.6%) και τη φυματίωση (2.74%). Από την άλλη πλευρά, το 49.2% των μη λοιμωδών ραγοειδίτιδων δεν βρέθηκε να έχουν κάποια γνωστή συστηματική συσχέτιση. Σε πάνω από το 1/5 των μη λοιμωδών ραγοειδίτιδων το πρώτο ή και μοναδικό όργανο-στόχος ήταν ο οφθαλμός. Στην μελέτη μας από πλευράς μη λοιμωδών ραγοειδίτιδων η σαρκοείδωση, τα σύνδρομα λευκών

κηλίδων (και οι οντότητες που εμφανίζονται με λευκές κηλίδες), η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, η φακοαναφυλακτική ραγοειδίτιδα, η νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet και η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, ήταν τα 6 πιο συχνά αίτια. Οι λοιμώδεις ραγοειδίτιδες ήταν πιο συχνές στον αγροτικό πληθυσμό, ενώ οι μη λοιμώδεις στον αστικό. Διαπιστώθηκε σταδιακή βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας (ειδικά μετά το 2000) με το ποσοστό των ασθενών μας με επιβεβαιωμένη διάγνωση του αιτίου της ραγοειδίτιδας (1991-2020) να φθάνει μέχρι και το 80.5% στα 5 έτη παρακολούθησης. Η έκβαση του θεραπευτικού αποτελέσματος βελτιώθηκε ιδιαίτερα μετά το 2000. Το τελικό αποτέλεσμα της ανάλυσης ήταν η δημιουργία διαγνωστικών και θεραπευτικών αλγορίθμων.

Συμπεράσματα: Η μελέτη ενός μεγάλου αριθμού ασθενών με ραγοειδίτιδα σε ένα χρονικό διάστημα τριών δεκαετιών μας επιτρέπει να αντλήσουμε χρήσιμα συμπεράσματα σε πολλαπλά επίπεδα, επιτρέποντας την βελτίωση της αντιμετώπισης των ραγοειδίτιδων. Διαπιστώνεται ότι η βελτίωση των εργαστηριακών τεχνικών (και ιδιαίτερα αυτών που έχουν να κάνουν με τις διαγνωστικές παρακεντήσεις), η εξέλιξη της απεικόνισης (imaging) και η ουσιαστική συνεργασία με άλλες ειδικότητες έχουν συμβάλει σημαντικά στην διαγνωστική ικανότητα, προσφέροντας την δυνατότητα πιο γρήγορης και ακριβούς αναγνώρισης του αιτίου της ραγοειδίτιδας. Η εφαρμογή νέων θεραπειών και η εξέλιξη των χειρουργικών τεχνικών έχουν συμβάλει στην αποτελεσματική αντιμετώπιση της φλεγμονής και των επιπλοκών της. Διαπιστώνεται ότι η αποτελεσματικότητα στην διαχείριση των ραγοειδίτιδων σχετίζεται άμεσα με την εμπειρία του κέντρου αναφοράς. Ωστόσο, πέρα από την έγκαιρη παραπομπή ενός ραγοειδικού ασθενούς σε ένα ειδικό τμήμα, φαίνεται ότι η συμμόρφωση του ασθενούς με την θεραπεία και η στενή παρακολούθηση αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες όσον αφορά την τελική έκβαση (ανατομικό και λειτουργικό αποτέλεσμα). Συμπερασματικά, όλοι οι παραπάνω παράγοντες οδηγούν στον περιορισμό των λεγόμενων «αθροιστικών καταστροφών», διασφαλίζοντας ένα καλύτερο τελικό αποτέλεσμα για την όραση του ασθενούς και κατ' επέκταση της ποιότητας ζωής του. Βασική παράμετρος για την επίτευξη του συγκεκριμένου στόχου είναι η εφαρμογή διαγνωστικών και θεραπευτικών αλγορίθμων για την ολιστική αντιμετώπιση των ραγοειδίτιδων.

The application of the results of data analysis of the diagnostic and therapeutic approaches in patients with uveitis, at a tertiary academic referral centre, in improving the management of uveitis

Dimitrios Kalogeropoulos, MD, MSc, PhDc

Ophthalmology Resident

Department of Ophthalmology

University Hospital of Ioannina, Greece

Abstract

Aim: To analyze the data from the diagnostic and therapeutic approach of patients with uveitis at a tertiary academic referral centre and the development of algorithms for the improvement of the management of uveitis.

Material and methods: Observational study of the uveitic patients that were treated at the Unit of Ocular Inflammation and infection of the Department of Ophthalmology of the University Hospital of Ioannina (Greece) from 1991 to 2020. Apart from the epidemiological profile of patients, we recorded the rates of diagnostic approach among the different causes of uveitis, the diagnostic procedures, the therapeutic approaches, the complication rates and the management of complications, as well as the factors that led to a failure and the factors that contributed in the improvement of the management of uveitis.

Results: Out of a total of 6191 uveitis, 1925 were infectious, 4125 non-infectious, whereas an overall of 141 masquerade syndromes were recorded. 5950 patients were adults with slight female predominance and 241 were children (<18 years-old. Although the vast majority of patients (2400 cases) come from Ioannina and the region of Epirus (1031 case), a considerable figure of patients come from other areas of Greece, while 428 came from other countries. It was found that in 6050 uveitis (subtracting 141 cases that were masquerade syndromes) 4557 eyes (59.1%) had anterior uveitis, 461 eyes had intermediate uveitis (5.99%), 1685 eyes had posterior uveitis (21.85%) and 1007 eyes (13.06%) had panuveitis. In the group of infectious uveitis 60.40% were attributed to viruses, 22.90% to parasites and 16.70% to bacteria. 24.2% of cases (1500 patients) were correlated to 4 specific microorganisms. Herpetic uveitis ((HSV-1 and VZV/HZV)) was the most common cause of infectious uveitis (14.87%), followed by toxoplasmosis (6.6%) and tuberculosis (2.74%). On

the other hand, in 49.2% of non-infectious uveitis there was no systematic correlation. In more than 1/5 of non-infectious uveitis, the eye was the first or the only organ-target. In our study the most frequent causes of non-infectious uveitis included sarcoidosis, white dot syndromes, ankylosing spondylitis, lens-induced uveitis, Adamantiades-Behçet disease and idiopathic juvenile arthritis were the 6 most common causes. Infectious uveitis were more common in rural population, whereas non-infectious were recorded more frequently in the urban population. A gradual improvement was recorded in the diagnostic accuracy of uveitis (especially after 2000) as the percentage of patients with a confirmed diagnosis (1991-2000) climbed up to 80.5% in a 5-year follow-up. A substantial improvement of the therapeutic outcome was observed after 2000. The final outcome of this study was the development of diagnostic and therapeutic algorithms.

Conclusions: Studying such a large number of uveitics in a period of 3 decades can lead to significant observations, contributing to various crucial observations and therefore to the improvement of the management of uveitis. The developments in the laboratory tests (especially those associated with the diagnostic paracentesis), the progress of ophthalmic imaging and the collaboration with other specialties enabled clinicians to make faster and more accurate diagnosis in patients with uveitis. Modern treatments and surgical techniques played a critical role in the management of ocular inflammation and the associated complications. Several factors including centre's experience, prompt referral, patient's compliance and regular follow-ups are linked to a better outcome. In conclusion, a more efficient management of uveitis can provide a better visual outcome and therefore a better quality of life. To achieve this goal, the development of diagnostic and therapeutic algorithms constitutes a crucial parameter.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Krishna U, Ajanaku D, Denniston AK, et al. Uveitis: a sight-threatening disease which can impact all systems. *Postgraduate medical journal*. 2017;93(1106):766-773.
2. Durrani OM, Meads CA, Murray PI. Uveitis: a potentially blinding disease. *Ophthalmologica* 2004;218:223–36.
3. Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology* 2004;111:491–500.
4. Hwang D-K, Chou Y-J, Pu C-Y, et al. Epidemiology of uveitis among the Chinese population in Taiwan. *Ophthalmology* 2012;119:2371–6.
5. Foster CS, Kothari S, Anesi SD, et al. The ocular immunology and uveitis foundation preferred practice patterns of uveitis management. *Surv Ophthalmol* 2016;61:1–17.
6. Jones NP. The Manchester Uveitis Clinic: the first 3000 patients--epidemiology and casemix. *Ocul Immunol Inflamm* 2015;23:118–26.
7. Çakar Özdal MP, Yazici A, Tüfek M, et al. Epidemiology of uveitis in a referral hospital in Turkey. *Turk J Med Sci* 2014;44:337–42.
8. Bajwa A, Osmanzada D, Osmanzada S, et al. Epidemiology of uveitis in the mid-Atlantic United States. *Clin Ophthalmol* 2015;9:889–901.
9. Acharya NR, Tham VM, Esterberg E, et al. Incidence and prevalence of uveitis: results from the Pacific Ocular Inflammation Study. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:1405–12.
10. Llorenç V, Mesquida M, Sainz de la Maza M, et al. Epidemiology of uveitis in a Western urban multiethnic population. The challenge of globalization. *Acta Ophthalmol* 2015;93:561–7.
11. Jakob E, Reuland MS, Mackensen F, et al. Uveitis subtypes in a german interdisciplinary uveitis center-analysis of 1916 patients. *J Rheumatol* 2009;36:127–36.
12. Deschenes J, Murray PI, Rao NA, et al. International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2008;16:1–2.
13. Denniston A, Murray P. Chapter 11 – Uveitis. In: *Oxford handbook of ophthalmology*. 3rd edn. Oxford: Oxford University Press, 2014.
14. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140:509–16.

15. Barisani-Asenbauer T, Maca SM, Mejdoubi L, et al. Uveitis- a rare disease often associated with systemic diseases and infections- a systematic review of 2619 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:57.
16. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med* 2011;22:554–60.
17. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2008;67:955–9.
18. Rosenbaum JT. Uveitis in spondyloarthritis including psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and inflammatory bowel disease. *Clin Rheumatol* 2015;34:999–1002.
19. Zaidi AA, Ying GS, Daniel E, et al. Hypopyon in patients with uveitis. *Ophthalmology* 2010;117:366–72.
20. Rodriguez A, Calonge M, Pedroza-Seres M, et al. Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. *Arch Ophthalmol* 1996;114:593–9.
21. Barry RJ, Nguyen QD, Lee RW, et al. Pharmacotherapy for uveitis: current management and emerging therapy. *Clin Ophthalmol* 2014;8:1891–911.
22. Cunningham ET. Uveitis in HIV positive patients. *Br J Ophthalmol* 2000;84:233–6.
23. London NJS, Garg SJ, Moorthy RS, et al. Drug-induced uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2013;3:43–18.
24. London NJ, Rathinam SR, Cunningham ET. The epidemiology of uveitis in developing countries. *Int Ophthalmol Clin* 2010;50:1–17.
25. Miserocchi E, Fogliato G, Modorati G, et al. Review on the worldwide epidemiology of uveitis. *Eur J Ophthalmol* 2013;23:705–17.
26. Casado JL, Arrizabalaga J, Montes M, et al. Incidence and risk factors for developing cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy. Spanish CMV-AIDS Study Group. *AIDS* 1999;13:1497–502.
27. Urban B, Bakunowicz-Łazarczyk A, Michalczyk M. Immune recovery uveitis: pathogenesis, clinical symptoms, and treatment. *Mediators Inflamm* 2014;2014: 1–10.
28. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Chapter 117 – infectious causes of uveitis. In: *Principles and practice of infectious diseases*. 8th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014.
29. Agarwal RK, Silver PB, Caspi RR. Rodent models of experimental autoimmune uveitis. *Methods Mol Biol* 2012;900:443–69.

30. Airody A, Heath G, Lightman S, et al. Non-infectious uveitis: optimising the therapeutic response. *Drugs* 2016;76:27–39.
31. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. Understanding autoinflammatory diseases. 2016 http://www.niams.nih.gov/health_info/autoinflammatory/understanding_inflammatory2.pdf (accessed 4 Dec 2016).
32. Mustafa M, Muthusamy P, Hussain SS, et al. Uveitis: pathogenesis, clinical presentations and treatment. *IOSR Journal of Pharmacy* 2014;4:42–7.
33. Benjamin R, Parham P. Guilt by association: HLA-B27 and ankylosing spondylitis. *Immunol Today* 1990;11:137–42.
34. Agrawal RV, Murthy S, Sangwan V, et al. Current approach in diagnosis and management of anterior uveitis. *Indian J Ophthalmol* 2010;58:11–19.
35. Kalogeropoulos D, Vartholomatos G, Mitra A, et al. Primary vitreoretinal lymphoma. *Saudi J Ophthalmol*. 2019;33(1):66-80.
36. Harman LE, Margo CE, Roetzheim RG. Uveitis: the collaborative diagnostic evaluation. *Am Fam Physician*. 2014;15;90(10):711-6.
37. Kalogeropoulos D, Sung VC. Pathogenesis of uveitic glaucoma. *Journal of current glaucoma practice*. 2018;12(3):125.
38. Kalogeropoulos D, Anastasopoulos D, Gartzonika C, et al. Acute retinal necrosis in a patient with HSV-1 Encephalitis. *BAOJ Ophthalmol* (2017) 2: 009.
39. Rodriguez-Garcia A, Foster CS, editors. *Advances in the Diagnosis and Management of Uveitis*. BoD–Books on Demand; 2019 May 29.
40. Rothova A, Buitenhuis HJ, Meenken C, et al. Uveitis and systemic disease. *Br J Ophthalmol*. 1992;76(3):137-141.
41. Noble J, Hollands H, Forooghian F, et al. Evaluating the cost-effectiveness of anterior uveitis investigation by Canadian ophthalmologists. *Can J Ophthalmol*. 2008;43(6):652-657.
42. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Clinical Knowledge Summaries: Uveitis*. <https://cks.nice.org.uk/uveitis#!scenario> (accessed 11 Sep 2017).
43. Guly CM, Forrester JV. Investigation and management of uveitis. *BMJ* 2010;341:c4976.
44. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med* 2017;376:1637–46.
45. Jaffe GJ, Dick AD, Brézin AP, et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med* 2016;375:932–43.

46. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:1183–92.
47. Van Gelder RN. Ocular pathogens for the twenty-first century. *American journal of ophthalmology*. 2010;1;150(5):595-7.
48. Foster CS, Vitale AT. *Diagnosis & Treatment of Uveitis*. JP Medical Ltd; 2013 Mar 30.
49. Brézin AP, Batteux F. *Les uvéites*. Elsevier Masson; 2010.
50. Whitcup SM, Sen HN. *Whitcup and Nussenblatt's Uveitis, E-Book: Fundamentals and Clinical Practice*. Elsevier Health Sciences; 2021 Mar 31.
51. Jones NP. *The Manchester Uveitis Clinic: The first 3000 patients, 2: Uveitis Manifestations, Complications, Medical and Surgical Management*. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015;23(2):127-34.
52. Palmares J, Coutinho MF, Castro-Correia J. Uveitis in northern Portugal. *Curr Eye Res*. 1990;9:31–34.
53. Mercanti A, Parolini B, Bonora A, et al. Epidemiology of endogenous uveitis in north-eastern Italy: analysis of 655 new cases. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79:64–68.
54. Merrill PT, Kim J, Cox TA, et al. Uveitis in the southeastern United States. *Curr Eye Res*. 1997;16:865–874.
55. Tran VT, Auer C, Guex-Crosier Y, et al. Epidemiology of uveitis in Switzerland. *Ocul Immunol Inflamm*. 1994;2: 169–176.
56. Oruc S, Kaplan AD, Galen M, Kaplan HJ. Uveitis referral pattern in a midwest university eye center. *Ocul Immunol Inflamm*. 2003;11:287–298.
57. Singh R, Gupta V, Gupta A. Pattern of uveitis in a referral eye clinic in north India. *Indian J Ophthalmol*. 2004;52: 121–125.
58. Yang P, Zhang Z, Zhou H, et al. Clinical patterns and characteristics of uveitis in a tertiary center for uveitis in China. *Curr Eye Res*. 2005;30:943–948.
59. Soheilian M, Heidari K, Yazdani S, et al. Patterns of uveitis in a tertiary eye care center in Iran. *Ocul Immunol Inflamm*. 2004;12:297–310.
60. Sengun A, Karadag R, Karakurt A, et al. Causes of uveitis in a referral hospital in Ankara, Turkey. *Ocul Immunol Inflamm*. 2005;13:45–50.
61. Kazokoglu H, Onal S, Tugal-Tutkun I, et al. Demographic and clinical features of uveitis in tertiary centers in Turkey. *Ophthalmic Epidemiol*. 2008;15:285–293.
62. Sittivarakul W, Bhurayanontachai P, Ratanasukon M. Pattern of uveitis in a university-based referral center in southern Thailand. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21:53–60.

63. Goto H, Mochizuki M, Yamaki K, et al. Epidemiological survey of intraocular inflammation in Japan. *Jpn J Ophthalmol.* 2007;51:41–44.
64. Ohguro N, Sonoda KH, Takeuchi M, et al. The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan. *Jpn J Ophthalmol.* 2012;56:432–435.
65. Asproudis I, Koumpoulis I, Kalogeropoulos C, et al. Case report of a neonate with ocular toxoplasmosis due to congenital infection: estimation of the percentage of ocular toxoplasmosis in Greece caused by congenital or acquired infection. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:2249-52.
66. Hadjadj J, Dechartres A, Chapron T, et al. Relevance of diagnostic investigations in patients with uveitis: Retrospective cohort study on 300 patients. *AutoimmunRev* 2017;16:504–11.
67. De Parisot A, Kodjikian L, ErreraM-H, et al. Randomized controlled trial evaluating a standardized strategy for uveitis etiologic diagnosis (ULISSE). *Am J Ophthalmol* 2017;178:176–85.
68. Harper S, Chorich L, Foster C. *Diagnosis of uveitis.* WB: Saunders company. Philadelphia: Foster CS, Vitale A; 2002. p. 79–103.
69. Jamilloux Y, Kodjikian L, Broussolle C, et al. Sarcoidosis and uveitis. *Autoimmun Rev* 2014;13:840–9.
70. Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, et al. A Focus on the Epidemiology of Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(1):2-16.
71. de Smet MD, Taylor SR, Bodaghi B, et al. Understanding uveitis: the impact of research on visual outcomes. *Prog Retin Eye Res.* 2011;30:452–470.
72. Rathinam SR, Namperumalsamy P. Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis. *Indian J Ophthalmol.* 2007;55:173–183.
73. Καλογερόπουλος Χ., Ασπρούδης Ι., Ψύλλας Κ. Λοιμώδεις Ραγοειδίτιδες. 32^ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο. Μάιος 1999. Τόμος Εισηγήσεων του Συνεδρίου, σελ. 45-66.
74. Kalogeropoulos CD, Stefaniotou MI, Gorgoli KE, et al. Ocular dirofilariasis: a case series of 8 patients. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2014;21(4):312-6.
75. Khairallah M, Yahia SB, Ladjimi A, et al. Pattern of uveitis in a referral centre in Tunisia, North Africa. *Eye.* 2007;21:33–39.
76. de-la-Torre A, López-Castillo CA, Rueda JC, et al. Clinical patterns of uveitis in two ophthalmology centers in Bogota, Colombia. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2009;37:458–466.
77. Islam SM, Tabbara KF. Causes of uveitis at The eye center in Saudi Arabia: a retrospective review. *Ophthalmic Epidemiol.* 2002;9:239–249.

78. Grajewski RS, Caramoy A, Frank KF, et al. Spectrum of uveitis in a German tertiary center: review of 474 consecutive patients. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015;11:1–7.
79. Engelhard SB, Patel V, Reddy AK. Intermediate uveitis, posterior uveitis, and panuveitis in the Mid-Atlantic USA. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:1549–1555.
80. Kotake S, Furudate N, Sasamoto Y, et al. Characteristics of endogenous uveitis in Hokkaido, Japan. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1997;235:5–9.
81. Wakabayashi T, Morimura Y, Miyamoto Y, et al. Changing patterns of intraocular inflammatory disease in Japan. *Ocul Immunol Inflamm.* 2003;11:277–286.
82. McCannel CA, Holland GN, Helm CJ, et al. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. UCLA Community Based Uveitis Study Group. *Am J Ophthalmol.* 1996;121:35–46.
83. Biziorek B, Mackiewicz J, Zagorski Z, et al. Etiology of uveitis in rural and urban areas of mid-eastern Poland. *Ann Agric Environ Med.* 2001;8:241–243.
84. Nalcacioglu-Yuksekkaya P, Ozdal PC, Yazici A, et al. Clinical and demographic characteristics of patients with uveitis starting later in life. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015;23:304–310.
85. Psilas K, Aspiotis M, Petroutsos G, et al. Antituberculosis therapy in the treatment of peripheral uveitis. *Ann Ophthalmol.* 1991;23(7):254-8.
86. Kalogeropoulos CD, Bassukas ID, Moschos MM, et al. Eye and Periocular Skin Involvement in Herpes Zoster Infection. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2015;4(4):142-156.
87. Khan FA, Slain D, Khakoo RA. Candida endophthalmitis: focus on current and future antifungal treatment options. *Pharmacotherapy.* 2007;27(12):1711-21.
88. Rothova A, Hajjaj A, de Hoog J, et al. Uveitis causes according to immune status of patients. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(1):53-59.
89. Smit RL, Baarsma GS, de Vries J. Classification of 750 consecutive uveitis patients in the Rotterdam Eye Hospital. *Int Ophthalmol.* 1993;17:71–76.
90. Al Dhahri H, Al Rubaie K, Hemachandran S, et al. Patterns of uveitis in a university-based tertiary referral center in Riyadh, Saudi Arabia. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014;24:1–9.
91. Cimino L, Aldigeri R, Salvarani C, et al. The causes of uveitis in a referral centre of Northern Italy. *Int Ophthalmol.* 2010;30:521–529.
92. Weiner A, Ben Ezra D. Clinical patterns and associated conditions in chronic uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1991;112:151–158.
93. Al-Shakarchi FI. Pattern of uveitis at a referral center in Iraq. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2014;21:291–295.

94. Asproudis I, Katsanos A, Kozeis N, et al. Update on the Treatment of Uveitis in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Review. *Adv Ther.* 2017;34(12):2558-2565.
95. Birnbaum AD, French DD, Mirsaeidi M, et al. Sarcoidosis in the national veteran population: association of ocular inflammation and mortality. *Ophthalmology.* 2015;122:934–938.
96. Laroni A, Calabrese M, Perini P, et al. Multiple sclerosis and autoimmune diseases: epidemiology and HLA- DR association in North-east Italy. *J Neurol.* 2006;253:636–639.
97. Otasevic L, Zlatanovic G, Stanojevic-Paovic A, et al. Helicobacter pylori: an underestimated factor in acute anterior uveitis and spondyloarthropathies? *Ophthalmologica.* 2007;221(1):6-13.
98. Besada E, Schatz S, Saremi SS. Post-streptococcal uveitis. *Optometry.* 2000;71(4):233-8. // Cunningham ET Jr, Forrester JV, Rao NA, Zierhut M. Post-infectious Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;24(6):603-606.
99. Καλογερόπουλος Χ., Ανδρούδη Σ., Χαρώνης Α., και συν. 45^ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, 24-27 Μαΐου 2012. Τόμος Εισηγήσεων του Συνεδρίου σελ. 163-176.
100. Muñoz Reyes MC, Romero Requena JM, Piña Alcántara YG, Bueno Álvarez-Arenas J, Ortiz Cansado A. Masquerade syndrome: An eye problem as a manifestation of a more sinister disease. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed).* 2019;94(1):50-52.
101. Rothova A, Groen F, Ten Berge JCEM, et al. Causes and Clinical Manifestations of Masquerade Syndromes in Intraocular Inflammatory Diseases. *Retina.* 2021 Mar 30. doi: 10.1097/IAE.0000000000003171. Epub ahead of print.
102. Gineys R, Bodaghi B, Carcelain G, et al. QuantiFERON-TB gold cut-off value: implications for the management of tuberculosis-related ocular inflammation. *Am J Ophthalmol.* 2011;152(3):433-440.e1.
103. Kalogeropoulos D, Kitsos G, Konstantinidis A, et al. Tuberculous Posterior Sclero-Uveitis with Features of Vogt-Koyanagi-Harada Uveitis: An Unusual Case. *Am J Case Rep.* 2017;18:367-374.
104. Kalogeropoulos D, Asproudis I, Stefaniotou M, et al. Spirochetal uveitis: Spectrum of clinical manifestations, diagnostic and therapeutic approach, final outcome and epidemiological data. *Int Ophthalmol.* 2021 Jul 23. doi: 10.1007/s10792-021-01984-x. Epub ahead of print.

105. La Distia Nora R, Putera I, Khalisha DF, et al. The diagnostic value of polymerase chain reaction for ocular tuberculosis diagnosis in relation to antitubercular therapy response: a meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2021 Aug 5:S1201-9712(21)00633-0. doi: 10.1016/j.ijid.2021.07.075. Epub ahead of print.
106. Vrioni G, Kalogeropoulos C, Gartzonika C, et al. Usefulness of Herpes Consensus PCR methodology to routine diagnostic testing for herpesviruses infections in clinical specimens. *Virol J.* 2007;4:59.
107. Kalogeropoulos CD, Malamou-Mitsi VD, Asproudis I, et al. The contribution of aqueous humor cytology in the differential diagnosis of anterior uvea inflammations. *Ocul Immunol Inflamm.* 2004;12(3):215-25.
108. Patnaik G, Annamalai R, Biswas J. Intraocular biopsy in uveitis. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68(9):1838-1843.
109. Kalogeropoulos D, Asproudis I, Stefaniotou M, et al. Bartonella henselae- and quintana-associated uveitis: a case series and approach of a potentially severe disease with a broad spectrum of ocular manifestations. *Int Ophthalmol.* 2019;39(11):2505-2515.
110. Kalogeropoulos C, Koumpoulis I, Mentis A, et al. Bartonella and intraocular inflammation: a series of cases and review of literature. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:817-29.
111. Turk MA, Hayworth JL, Nevskaya T, et al. Ocular Manifestations in Rheumatoid Arthritis, Connective Tissue Disease, and Vasculitis: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol.* 2021;48(1):25-34.
112. Marchese A, Agarwal A, Moretti AG, et al. Advances in imaging of uveitis. *Ther Adv Ophthalmol.* 2020;12:2515841420917781.
113. Gupta V, Al-Dhibi HA, Arevalo JF. Retinal imaging in uveitis. *Saudi J Ophthalmol.* 2014;28(2):95-103.
114. Cunningham ET Jr, Munk MR, Kiss S, et al. Ultra-Wide-Field Imaging in Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;27(3):345-348.
115. Moschos MM, Gouliopoulos NS, Kalogeropoulos C. Electrophysiological examination in uveitis: a review of the literature. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:199-214.
116. Pirani V, Pelliccioni P, De Turre S, et al. The Eye as a Window to Systemic Infectious Diseases: Old Enemies, New Imaging. *J Clin Med.* 2019;8(9):1392.
117. Amador-Patarroyo MJ, Cristina Peñaranda A, Teresa Bernal M. Autoimmune uveitis. In: Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, et al., editors. *Autoimmunity: From Bench to Bedside [Internet].* Bogota (Colombia): El Rosario University Press; 2013 Jul 18. Chapter 37. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459445/>

118. Khmelinskii N, Regel A, Baraliakos X. The Role of Imaging in Diagnosing Axial Spondyloarthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:106.
119. de Castro MR Jr, Mitraud SAV, Francisco MC, et al. Spondyloarthropathy: diagnostic imaging criteria for the detection of sacroiliitis. *Radiol Bras*. 2017;50(4):258-262.
120. Dhagat PK, Singh S, Jain M, et al. Thoracic Sarcoidosis: Imaging with High Resolution Computed Tomography. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(2):TC15-TC18.
121. Androudi S., Kalogeropoulos C. How often I examine a child with juvenile idiopathic arthritis? *Panoptis* 26(2);2014:86-88.
122. Rosenbaum JT, Dick AD. The Eyes have it: A Rheumatologist's View of Uveitis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(10):1533-1543.
123. Javidi H, Poonit N, Patel RP, et al. Adherence to Topical Medication in Patients with Inflammatory Eye Disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;16:1-6.
124. Miraldi Utz V, Bulas S, Lopper S, et al. Effectiveness of long-term infliximab use and impact of treatment adherence on disease control in refractory, non-infectious pediatric uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17(1):79.
125. Dolz-Marco R, Gallego-Pinazo R, Díaz-Llopis M, et al. Noninfectious uveitis: strategies to optimize treatment compliance and adherence. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1477-81.
126. Nguyen QD, Callanan D, Dugel P, et al. Treating chronic noninfectious posterior segment uveitis: the impact of cumulative damage. *Proceedings of an expert panel roundtable discussion*. *Retina*. 2006;Suppl:1-16.
127. Suttorp-Schulten MS, Rothova A. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(9):844-848.
128. Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, Moradi P, et al. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(9):1159-1162.
129. Jabs DA. Treatment of ocular inflammation. *Ocul Immunol Inflamm*. 2004;12(3):163-168.
130. Leung TG, Lindsley K, Kuo IC. Types of intraocular lenses for cataract surgery in eyes with uveitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3(3):CD007284.
131. Chan NS, Ti SE, Chee SP. Decision-making and management of uveitic cataract. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65(12):1329-1339.
132. Mehta S, Linton MM, Kempen JH. Outcomes of cataract surgery in patients with uveitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(4):676-692.e7.
133. Bansal R, Dogra M, Chawla R, et al. Pars plana vitrectomy in uveitis in the era of microincision vitreous surgery. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(9):1844-1851.

134. Androudi S, Ahmed M, Fiore T, et al. Combined pars plana vitrectomy and phacoemulsification to restore visual acuity in patients with chronic uveitis. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:472-478.
135. Sood G, Patel BC. Uveitic Macular Edema. [Updated 2021 Feb 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562158/>.
136. Fardeau C, Champion E, Massamba N, et al. Uveitic macular edema. *Eye (Lond)*. 2016;30(10):1277-1292.
137. Valenzuela RA, Flores I, Urrutia B, et al. New Pharmacological Strategies for the Treatment of Non-Infectious Uveitis. A Minireview. *Front Pharmacol*. 2020;11:655.
138. Rosenbaum JT, Bodaghi B, Couto C, et al. New observations and emerging ideas in diagnosis and management of non-infectious uveitis: A review. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):438-445.
139. Pasadhika S, Rosenbaum JT. Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious uveitis. *Biologics*. 2014;8:67-81.
140. Duica I, Voinea LM, Mitulescu C, et al. The use of biologic therapies in uveitis. *Rom J Ophthalmol*. 2018;62(2):105-113.
141. Sfrikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, et al. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behçet's disease. *Lancet*. 2001;358(9278):295-6.
142. Ming S, Xie K, He H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of non-infectious uveitis: a meta-analysis and systematic review. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:2005-2016.
143. García-De-Vicuña C, Díaz-Llopis M, Salom D, et al. Usefulness of adalimumab in the treatment of refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:560632.
144. Ramanan AV, Dick AD, Benton D, et al; SYCAMORE Trial Management Group. A randomised controlled trial of the clinical effectiveness, safety and cost-effectiveness of adalimumab in combination with methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis (SYCAMORE Trial). *Trials*. 2014;15:14.
145. Androudi S, Tsironi E, Kalogeropoulos C, et al. Intravitreal adalimumab for refractory uveitis-related macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(8):1612-6.

