

Persönliche PDF-Datei für Justus G. Garweg, Juerg Messerli

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Diagnostische Strategie und therapeutisches Dilemma bei akuter posteriorer und Panuveitis

DOI 10.1055/a-0828-7395

Klin Monatsbl Augenheilkd 2019; 236: 487–491

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Verlag und Copyright:

© 2019 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0023-2165

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags



Diagnostische Strategie und therapeutisches Dilemma bei akuter posteriorer und Panuveitis

Diagnostic Strategy and Therapeutic Dilemma in Acute Posterior and Panuveitis

Autoren

Justus G. Garweg¹, Juerg Messerli²

Institute

- 1 Klinik für Uveitis, Berner Augenklinik am Lindenhofspital, Universität Bern, Schweiz
- 2 Augenklinik, Universitätsspital Basel, Schweiz

Schlüsselwörter

posteriore Uveitis, Panuveitis, infektiös, nicht infektiös, Differenzialdiagnose, Visusbedrohung

Key words

posterior uveitis, panuveitis, infectious diseases, non-infectious, differential diagnosis, vision at risk

eingereicht 11.10.2018

akzeptiert 25.12.2018

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0828-7395>

Online-publiziert 14.2.2019 | Klin Monatsbl Augenheilkd 2019; 236: 487–491 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0023-2165

Korrespondenzadresse

Prof. Justus G. Garweg, M. D.
Klinik für Uveitis, Berner Augenklinik am Lindenhofspital, Universität Bern
Bremgartenstrasse 119, 3012 Bern, Schweiz
Tel.: + 41 (0) 3 13 11 1222, Fax: + 41 (0) 3 13 11 1433
justus.garweg@swiss-eye-institute.com

ZUSAMMENFASSUNG

Die breite Differenzialdiagnose der akuten posterioren und Panuveitis, die meist jüngere Individuen und in mehr als der Hälfte beide Augen betrifft, macht die rasche diagnostische Einordnung und die therapeutische Entscheidung wegen ihrer erheblichen Konsequenzen für den weiteren Verlauf zu kritischen Schritten. Das Risiko eines bleibenden Visusverlustes infolge eines verzögerten Therapiebeginns ist dabei ebenso bedeutsam wie das Einleiten einer nicht genügend wirksamen Therapie. Klinische Präsentation (anatomische Lokalisation

und Entzündungstyp), Verlauf und sekundär das Ansprechen auf die Akuttherapie lassen eine erste diagnostische Eingrenzung zu, wobei eine infektiöse Ätiologie in bis zu einem Drittel der Fälle vorliegt. Die häufigste akute posteriore Uveitis bei immunkompetenten Patienten ist eine akute virale Netzhautnekrose. Diese lässt sich oft klinisch nicht sicher von einer Behçet-Uveitis unterscheiden, solange keine systemischen Manifestationen vorliegen. Bis zur definitiven diagnostischen Einordnung muss deshalb bei makulabedrohender Erkrankung spätestens 24 Stunden nach Beginn einer antiviralen und antiparasitären Akuttherapie eine hochdosierte Steroidtherapie begonnen werden. Den therapeutischen Konsequenzen der Fehleinschätzung der Erkrankung stehen prognostische Überlegungen gegenüber, die ein aggressives Vorgehen gerade bei akuten posterioren Uveitiden rechtfertigen: Jede Verzögerung des Therapiebeginns vermehrt die infektiöse und entzündliche Gewebsschädigung, erhöht das Risiko einer Affektion des Partnerauges und anderer Organe, wohingegen der Einsatz höherer Steroiddosen, Immunsuppressiva und Biologika zu unkontrollierter Erregerproliferation und zu Rezidiven führen kann.

ABSTRACT

Acute posterior and panuveitis mostly affect younger patients and affect both eyes in more than half of cases. Because of the severe consequences in the clinical course, rapid and broad differential diagnosis are critical steps. Permanent loss of vision after a delay in starting therapy and the initiation of ineffective treatment are both serious risks. The initial diagnostic classification is based on clinical presentation (anatomical localisation and type of inflammation) and clinical course and, secondarily, on the response to acute therapy. The aetiology is acute in as many as one third of cases. The most frequent acute posterior uveitis in immunocompetent persons is acute viral retinal necrosis. It is difficult to distinguish this clinically from Behçet uveitis, as long as there are no systemic manifestations. In patients with disease threatening the macula, high dose steroid therapy must be started no later than 24 hours after the start of antiviral and anti-parasitic acute therapy.

Thus, misdiagnosis has therapeutic consequences. Moreover, the prognosis is favourably affected by aggressive treatment of acute posterior uveitis. Any delay in starting therapy increases infectious and inflammatory tissue damage, and in-

creases the risk of involvement of the other eye and of other organs. On the other hand, the use of high doses of steroids, immunosuppressives and biological agents can lead to uncontrolled proliferation of the pathogen and relapses.

Einleitung

Trotz erheblich verbessertem Verständnis der Pathophysiologie der Erkrankung und in der Folge besserer Behandlungsmöglichkeiten ist die Uveitis immer noch die dritthäufigste Erblindungsursache weltweit mit einer Inzidenz zwischen 14 und 17 Fällen pro 100 000 Einwohner in den entwickelten Ländern [1]. Das Problem in der Diagnostik der Uveitis im Allgemeinen liegt in einer breiten Differenzialdiagnose, wobei eine isolierte idiopathische okuläre Problematik vorliegen kann, aber auch die Manifestation oder Komplikation einer lokalen oder systemischen Infektion oder die Assoziation mit einer systemischen entzündlichen Grunderkrankung [2]. Bei einer akuten posterioren oder Panuveitis muss vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie primär eine mögliche infektiöse Ursache ausgeschlossen oder behandelt werden. Dabei ist das Risiko eines bleibenden Visusverlustes infolge eines verzögerten Therapiebeginns ebenso folgenschwer wie das Risiko der Fehlinterpretation der klinischen Befunde und damit der Beginn einer nicht wirksamen oder sogar schädlichen Therapie. Da die posteriore Uveitis primär wenig schmerzhaft ist und die Visusminderung oft nicht akut auftritt, liegt häufig bereits ein erheblicher Visusverlust vor, wenn der Augenarzt konsultiert wird [3]. Eine Akutsituation liegt aber nicht erst vor, wenn infolge der akuten entzündlichen Veränderungen Schmerzen oder ein Visusverlust vorhanden sind, sondern auch wenn der Visus bedroht ist, z. B. infolge von Sehnerven- oder Makulabeteiligung. Diese Situation ist typischerweise mit einer infektiösen, meist viralen Ätiologie assoziiert, sodass jede Verzögerung des Behandlungsbeginns infolge diagnostischer Abklärung zu einer zusätzlichen Funktionseinbuße führen kann [4].

Ein Problem für die Früherkennung und -diagnose der Uveitis ist die Mehrdeutigkeit der Befunde, auch wenn an sich eine gute Klassifikation existiert [5].

Das Ziel der vorliegenden Literaturübersicht ist deshalb der Versuch einer systematischen Eingrenzung der Differenzialdiagnose der akuten posterioren und Panuveitis bei der Erstkonsultation anhand klinischer Kriterien und diagnostischer Plausibilitäten, um eine möglichst gezielte weiterführende Diagnostik und einen unmittelbaren Therapiebeginn sicherzustellen.

Systematisches Vorgehen

Nach der Art des Auftretens, der anatomischen Lokalisation und dem Entzündungstyp kann die Differenzialdiagnose der akuten Uveitis meist schon zu Beginn recht gut eingegrenzt werden. Eine weitere Eingrenzung der Differenzialdiagnose ist bei akuter posteriorer Uveitis anhand von Inzidenz und Prävalenz bestimmter Uveistypen unter Berücksichtigung der geografischen Situation möglich. Dabei spielen das Alter und Geschlecht bei der Erstmanifestation und die anatomische Lokalisation eine ebenso gro-

ße Rolle wie die klinische Präsentation (fibrinös, granulomatös oder nicht granulomatös), der Verlauf (akut, chronisch oder rezidivierend) und anamnestische Hinweise auf eine infektiöse, nicht infektiöse oder idiopathische Ätiologie (z. B. eine kutane Zoster-Affektion in den letzten Monaten). Generell bilden nicht infektiöse Ursachen die größte Gruppe in der entwickelten Welt, wobei die Prävalenz infektiöser Ursachen zunimmt, insbesondere der Tuberkulose und Lues. Herpesviren und Toxoplasmose sind weiterhin die häufigsten Erreger, aber Tuberkulose und Syphilis weisen die größte Häufigkeitssteigerung auf [6].

Inzidenz einzelner Uveitisformen

Generell ist die idiopathische anteriore Uveitis in allen geografischen Regionen mit etwa 60% die häufigste Uveitisform, wobei in der Hälfte der Fälle die HLA-B27-Disposition vorliegt. Eine intermediäre Uveitis ist in knapp 10–15%, eine posteriore Uveitis in 18–21% und eine Panuveitis in 7–20% zu erwarten [7–9]. In bis zur Hälfte der posterioren und Panuveitiden lässt sich eine infektiöse Ätiologie nachweisen, in 43,1% wird eine nicht infektiöse Ätiologie angenommen, wohingegen 8,4% ungeklärt bleiben und als idiopathisch eingeordnet werden. Eine bilaterale Erkrankung ist in 51% mit einer nicht infektiösen Ätiologie assoziiert. Bei infektiösen Uveitiden ist die epiretinale Gliose mit 12,3% die häufigste Spätfolge, wohingegen bei nicht infektiösen Uveitiden das zystoide Makulaödem mit 8,3% im Vordergrund der Sekundärkomplikationen steht [10].

Ätiologie der posterioren und Panuveitis

29% der posterioren Uveitiden lassen sich auf eine Toxoplasmoseinfektion zurückführen und 17,7% auf eine multifokale Choroiditis, wobei eine infektiöse Ätiologie i. d. R. nicht nachweisbar ist [7]. Bei den ansonsten typischerweise gesunden Patienten mit multifokaler Choroiditis wie auch denen mit serpiginöser Uveitis sind oft beide Augen betroffen, eine Assoziation mit systemischen infektiösen und nicht infektiösen Ursachen ist nicht nachweisbar. Da beide Erkrankungen oft langfristig progredient sind, meist zwar angiografisch, aber selten klinisch Aktivität zeigen und primär, aber nicht immer langfristig recht gut auf eine immunsuppressive Therapie ansprechen, wird von einer genetischen Disposition und/oder lokalen Autoimmunität mindestens als Kofaktor ausgegangen [11]. Da eine tuberkulöse Choroiditis ähnlich aussieht, muss eine Tuberkulose vor und unter immunsuppressiver Therapie ausgeschlossen werden, wenn die Erkrankung nicht auf die Therapie anspricht oder sich unter der Therapie gar verschlechtert [7].

Vergleicht man die Ätiologie der Uveitis in Asien und Europa, ist man überrascht von einer relativ großen Übereinstimmung der anatomischen Lokalisation [12], aber auch der ätiologischen

► **Tab. 1** Vergleich der anatomischen Lokalisation der Uveitis in Asien und Europa. Die retinale Vaskulitis kann in der Mehrzahl der Fälle anhand des klinischen Bildes ohne eine angiografische Analyse der Gefäßsituation weder diagnostiziert noch im Verlauf unter Therapie beurteilt werden [14].

Lokalisation	Singapur [10]	Spanien [13]	Österreich [7]	Schweiz [8, 9]
anteriore Uveitis	55,9%	55%	59,9%	47–61%
Skleritis, Episkleritis, Keratouveitis		10,1%		
intermediäre Uveitis	4,7%	5%	14,8%	10–12%
posteriore Uveitis	17,5%	15%	18,3%	21%
Panuveitis	9,6%	15%	7,0%	7–20%
retinale Vaskulitis	2,2% (klinisch)		16,0% (Fluoreszein-angiografie) [14]	
Ätiologie nachgewiesen	65,1%		~ 82,5%	> 70%
nicht infektiös	35,2%		~ 45,0%	

Faktoren (► **Tab. 1**) [7–10, 13, 14]. Daraus kann man ableiten, dass geografische und Umweltfaktoren im Vergleich zu genetischen und epigenetischen Einflüssen eine eher nebensächliche Rolle spielen [15–21].

Extraokuläre Manifestationen wurden bei 37% der Uveitiden berichtet. In 18,7% lassen sich eine infektiöse Systemerkrankung, in 10% primäre Arthritiden und in 8,4% nicht infektiöse Systemerkrankungen nachweisen (Morbus Behçet, Sarkoidose und multiple Sklerose) [7].

Triggerinfektionen in der Entstehung der Uveitis

Bei genetischer Disposition oder epigenetischer Konstellation können infektiöse Erkrankungen nicht nur als unmittelbare Ursachen, sondern auch als auslösende Ereignisse an der Pathogenese von immunvermittelten Entzündungen beteiligt sein. Dies geschieht über eine unspezifische Immunstimulation via sog. „toll-like“-Rezeptoren, Heatshock-Proteine und das Komplementsystem, aber auch bakterielle Endotoxine [22–26]. Ein typisches Beispiel für eine immunvermittelte Uveitis im Zusammenhang mit bakteriellen Infektionen ist die Neuroretinitis bei Bartonellose, die auf eine Steroidtherapie bzw. die Kombination von Steroiden und Antibiotika deutlich besser anspricht als auf eine reine Antibiotikatherapie und darunter in 88% narbenfrei abheilt [27]. Ein anderes Beispiel liefert der Formenkreis der HLA-B27-assoziierten Erkrankungen. Bei vorhandener genetischer Disposition können Triggerinfekte durch Salmonellen, Yersinien, Shigellen, Campylobacter und Chlamydien Erkrankungsmanifestationen auslösen, insbesondere Arthritis und Uveitis [28]. Strukturhomologien zwischen sog. bakteriellen Heatshock-Proteinen und retinalen Proteinen werden auch als Auslöser und Trigger für Rezidive des Morbus Behçet diskutiert [29]. Ferner wird das Immunsystem, und damit der Verlauf der Uveitis, durch das physiologische intestinale Mikrobiom beeinflusst, das einen erheblichen Einfluss auf das Immunzellrepertoire hat und wiederum wesentlich durch die genetische Disposition des Wirtes beeinflusst wird. Entsprechend überrascht es nicht, dass Erkrankungen, die mit der Entzündungskaskade im Zusammenhang stehen – also nicht nur die Uveitis, sondern z. B. auch

die altersbedingte Makuladegeneration – durch Änderung des intestinalen Mikrobioms, z. B. durch den Gebrauch von Antibiotika, beeinflusst werden können [21, 30].

Behandlungsstrategie bei unklarer Diagnose

Eine akute posteriore oder Panuveitis erzwingt i. d. R. eine therapeutische Entscheidung wegen potenzieller Visusbedrohung, bevor die Ergebnisse der diagnostischen Abklärungen vorhanden sind und eine exakte differenzialdiagnostische Einordnung auf der Basis der weiterführenden Diagnostik möglich wird. Damit unterliegt die therapeutische Entscheidung der klinischen Erfahrung, basierend neben der klinischen Präsentation (anatomische Lokalisation und Entzündungstyp) auf diagnostischen Wahrscheinlichkeiten. So würde man als häufigste akute posteriore Uveitis bei einem immunkompetenten männlichen asiatischen Patienten (bei europäischen Patienten eher seltener, aber abgestützte Angaben fehlen) eine akute virale Netzhautnekrose, gefolgt von Morbus Behçet, Toxoplasmose und Vogt-Koyanaghi-Harada-Syndrom erwarten, wohingegen bei immunkompetenten Frauen nach der akuten Netzhautnekrose das Vogt-Koyanaghi-Harada-Syndrom an 2. und die Toxoplasmose an 3. Stelle stehen und der Morbus Behçet am wenigsten wahrscheinlich ist [31]. Möglicherweise wäre die Reihenfolge in einem europäischen Kollektiv anders mit der Toxoplasmose an 1. Stelle. Bei immunkompromittierten Patienten steht an 1. Stelle die progressive äußere Netzhautnekrose (PORN) als weniger aggressive Verlaufsform der viralen Netzhautnekrose vor der Zytomegalieretinitis und Toxoplasmose. Nach okulärem Trauma muss selbstverständlich eine Perforation ausgeschlossen werden. Bei Traumaanamnese muss auch an eine sympathische Ophthalmie gedacht werden, die jedoch nicht akut auftritt [32–35]. Für das therapeutische Vorgehen im Einzelfall bedeutet dies, dass bei immunkompetenten wie bei immunkompromittierten Patienten eine virale Netzhautnekrose und Toxoplasmose durch Vorderkammerpunktion und PCR-Diagnostik auszuschließen ist, was innerhalb von 24 Stunden möglich ist. Vom klinischen Aspekt her unterscheiden sich die wie ein Flächenbrand imponierende virale Netzhautnekrose und die

i. d. R. herdförmige Toxoplasmose meist deutlich, sodass diese Differenzialdiagnose normalerweise nicht allzu schwierig sein dürfte. Bei makulabedrohender Erkrankung würde man im Zweifelsfall eine antivirale und eine antiparasitäre Akuttherapie innerhalb von 24 Stunden durch eine hochdosierte Steroidtherapie (1–10 mg Prednison pro kg Körpergewicht) ergänzen und die Therapie je nach Laborergebnissen und therapeutischem Ansprechen im weiteren Verlauf anpassen [36]. Eine möglichst frühe diagnostische Einordnung bei gleichzeitig hoher therapeutischer Sicherheit ist wesentlich, da es sich bei der Uveitispopulation um meist junge Patienten im Berufsleben handelt. Wie eingangs bereits erwähnt, tritt die akute posteriore und Panuveitis in über der Hälfte der Fälle beidseits auf, die Inzidenz von Sekundärkomplikationen gerade bei jüngeren Patienten ist deutlich erhöht infolge einer stärkeren fibrinös-exsudativen Komponente [37, 38]. Bereits bei Behandlungsbeginn ist eine Nulltoleranz gegenüber sekundärer Gewebsschädigung infolge der Uveitis durch eine die Entzündung vollständig kontrollierende immunsuppressive Therapie anzustreben. Andererseits gilt es, mit der Wahl geeigneter Medikamente die Therapienebenwirkungen zu minimieren. Eine länger dauernde hochdosierte systemische Kortikosteroidtherapie sollte darum vermieden werden [39].

Diagnostische Strategie bei bedrohter Funktion

Die diagnostische Strategie muss im Zweifelsfall bereits bei der Erstpräsentation eine sofortige invasive Abklärung einschließen, inklusive Kammerwasser- und Glaskörperpunktion. Dafür ist eine qualifizierte Probenaufarbeitung in Labors mit Erfahrung in der Analyse von Kammerwasser- und Glaskörperproben Voraussetzung. Entsprechend dem klinischen Bild und möglichen extraokulären Manifestationen sollte unmittelbar eine Therapie begonnen werden, die alle möglichen Differenzialdiagnosen, insbesondere mögliche infektiöse Ursachen einschließt. Die Arbeitsdiagnose muss innerhalb von 3 bis spätestens 7 Tagen revidiert werden, wenn sich ein adäquates therapeutisches Ansprechen nicht zeigt. Bei jeder schweren unklaren Uveitis sollte ohne Zeitverzug die Überweisung an ein Uveitisreferenzzentrum erfolgen. Dort ist i. d. R. Expertise in Beurteilung und Diagnostik vorhanden, die schnelle Überweisung führt möglicherweise zu einem entscheidenden Zeitgewinn, der drohende Sekundärschäden möglichst gering hält.

Dem Risiko einer Fehleinschätzung der Erkrankung und einer inadäquaten Therapie stehen prognostische Überlegungen gegenüber, die ein aggressives Vorgehen gerade bei akuten posterioren Uveitiden rechtfertigen: Jede Verzögerung des Therapiebeginns vermehrt die infektiöse Gewebsschädigung bei einer infektiösen Problematik wie einer Endophthalmitis, erhöht das Risiko einer Affektion des Partnerauges und anderer Organe, wohngegen der Einsatz höherer Steroiddosen, Immunsuppressiva und Biologika zu unkontrollierter Erregerproliferation und Rezidiven führt, was insbesondere bei okulärer Toxoplasmose und Zytomegalieretinitis berichtet wurde [37, 40]. Sekundär entscheiden die differenzialdiagnostische Einordnung und der tägliche Steroidbedarf nach der Stabilisierung der akuten Erkrankung über

die Wahl immunmodulierender Therapien [36] mit dem Ziel, das Risiko von Therapienebenwirkungen, z. B. der unkontrollierten Ausbreitung einer Infektion nach intravitrealer Steroidtherapie (am häufigsten Toxoplasmose oder Herpesvirusinfektion, aber auch Lues und Tuberkulose) möglichst gering zu halten [32, 34, 41].

Schlussfolgerung

Die primäre diagnostische Einordnung der akuten posterioren und Panuveitis gründet zusammenfassend auf einer Eingrenzung der Differenzialdiagnosen auf der Basis der klinischen Präsentation (anatomische Lokalisation und Entzündungstyp) und diagnostischer Wahrscheinlichkeiten basierend auf der regionalen epidemiologischen Situation bereits bei der Erstpräsentation, wobei der Ausschluss einer infektiösen Ursache den kritischen Schritt darstellt. Solange dies nicht sichergestellt ist, muss die antientzündliche Therapie von einer alle möglichen infektiösen Differenzialdiagnosen einschließenden antimikrobiellen Therapie begleitet werden. Diese wird im Weiteren anhand der Laborergebnisse und dem klinischen Ansprechen verfeinert. Die Bestätigung der Diagnose basiert nicht allein auf den Laborwerten, sondern auch auf dem therapeutischen Ansprechen und dem langfristigen Verlauf. In unklaren Fällen sollte ohne Verzögerung die Überweisung an ein Referenzzentrum erfolgen.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2005; 45: 1–13
- [2] You C, Sahawneh HF, Ma L et al. A review and update on orphan drugs for the treatment of noninfectious uveitis. *Clin Ophthalmol* 2017; 11: 257–265
- [3] Al-Dhibi HA, Al-Mahmood AM, Arevalo JF. A systematic approach to emergencies in uveitis. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2014; 21: 251–258
- [4] Lee JH, Agarwal A, Mahendradas P et al. Viral posterior uveitis. *Surv Ophthalmol* 2017; 62: 404–445
- [5] Deschenes J, Murray PI, Rao NA et al. International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2008; 16: 1–2
- [6] Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C et al. A focus on the epidemiology of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26: 2–16
- [7] 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
- [8] Tran VT, Auer C, Guex-Crosier Y et al. Epidemiology of uveitis in Switzerland. *Ocul Immunol Inflamm* 1994; 2: 169–176
- [9] Guex-Crosier Y. [Epidemiology of uveitis]. *Rev Prat* 1999; 49: 1989–1994
- [10] Lee JH, Mi H, Lim R et al. Ocular Autoimmune Systemic Inflammatory Infectious Study – Report 3: Posterior and Panuveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2017. doi:10.1080/09273948.2017.1358377
- [11] Nazari Khanamiri H, Rao NA. Serpiginous choroiditis and infectious multifocal serpiginoid choroiditis. *Surv Ophthalmol* 2013; 58: 203–232

- [12] Chen EJ, Bin Ismail MA, Mi H et al. Ocular Autoimmune Systemic Inflammatory Infectious Study (OASIS) – Report 1: epidemiology and classification. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26: 732–746
- [13] Adán-Civera AM, Benítez-Del-Castillo JM, Blanco-Alonso R et al. Burden and direct costs of non infectious uveitis in Spain. *Reumatol Clin* 2016; 12: 196–200
- [14] Reznicek L, Seidensticker F, Stumpf C et al. Systematic analysis of wide-field fundus autofluorescence (FAF) imaging in posterior uveitis. *Curr Eye Res* 2014; 39: 164–171
- [15] Alberdi-Saugstrup M, Enevold C, Zak M et al. Non-HLA gene polymorphisms in juvenile idiopathic arthritis: associations with disease outcome. *Scand J Rheumatol* 2017; 46: 369–373
- [16] Márquez A, Cordero-Coma M, Martín-Villa JM et al. New insights into the genetic component of non-infectious uveitis through an Immunochip strategy. *J Med Genet* 2017; 54: 38–46
- [17] Huang XF, Lin D, Lin KH et al. Genotype-phenotype association study reveals CFI-Rs13104777 to be a protective genetic marker against acute anterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26: 51–56
- [18] Davoudi S, Navarro-Gomez D, Shen L et al. NOD2 genetic variants and sarcoidosis-associated uveitis. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2016; 3: 39–42
- [19] Hsu YR, Huang JC, Tao Y et al. Noninfectious uveitis in the Asia-Pacific region. *Eye (Lond)* 2019; 33: 66–77. doi:10.1038/s41433-018-0223-z
- [20] Verhagen FH, Bekker CPJ, Rossato M et al. A disease-associated micro-RNA cluster links inflammatory pathways and an altered composition of leukocyte subsets to noninfectious uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59: 878–888
- [21] Wen X, Hu X, Miao L et al. Epigenetics, microbiota, and intraocular inflammation: new paradigms of immune regulation in the eye. *Prog Retin Eye Res* 2018; 64: 84–95
- [22] Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D. Toll-like receptors in ocular immunity and the immunopathogenesis of inflammatory eye disease. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 103–108
- [23] Guymer R, Robman L. Chlamydia pneumoniae and age-related macular degeneration: a role in pathogenesis or merely a chance association? *Clin Exp Ophthalmol* 2007; 35: 89–93
- [24] Drancourt M, Bodaghi B, Lepidi H et al. Intraocular detection of Bartonella henselae in a patient with HLA-B27 uveitis. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1822–1825
- [25] Drancourt M, Berger P, Terrada C et al. High prevalence of fastidious bacteria in 1520 cases of uveitis of unknown etiology. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 167–176
- [26] Fukushima H, Numaga J, Yoshimoto M et al. An ocular cat-scratch disease patient positive for cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239: 882–885
- [27] Habet-Wilner Z, Trivizki O, Goldstein M et al. Cat-scratch disease: ocular manifestations and treatment outcome. *Acta Ophthalmol* 2018; 96: e524–e532
- [28] Sahlberg AS, Granfors K, Penttinen MA. HLA-B27 and host-pathogen interaction. *Adv Exp Med Biol* 2009; 649: 235–244
- [29] Kaneko F, Togashi A, Saito S et al. Behçet’s disease (Adamantiades-Behçet’s disease). *Clin Dev Immunol* 2011; 2011: 681956. doi:10.1155/2011/681956
- [30] Lin P. The role of the intestinal microbiome in ocular inflammatory disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2018; 29: 261–266
- [31] Lee JH, Agarwal A, Mahendradas P et al. Viral posterior uveitis. *Surv Ophthalmol* 2017; 62: 404–445
- [32] Akinsoji E, Goldhardt R, Galor A. A glimpse into uveitis in the aging eye: pathophysiology, clinical presentation and treatment considerations. *Drugs Aging* 2018; 35: 399–408
- [33] Pleyer U, Pohlmann D, Stübiger N. [Treatment of posterior non-infectious uveitis: current situation and future developments]. *Ophthalmologe* 2016; 113: 380–390
- [34] Abaño JM, Galvante PR, Siopongco P et al. Review of epidemiology of uveitis in Asia: pattern of uveitis in a tertiary hospital in the Philippines. *Ocul Immunol Inflamm* 2017; 25 (Suppl. 1): S75–S80
- [35] Garweg JG, Tappeiner C. Zur Differentialdiagnose der infektiösen posterioren Uveitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2011; 228: 268–272
- [36] Pleyer U, Chee SP. Current aspects on the management of viral uveitis in immunocompetent individuals. *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 1017–1028
- [37] de Parisot A, Kodjikian L, Errera MH et al. Randomized Controlled Trial Evaluating a Standardized Strategy for Uveitis Etiologic Diagnosis (ULISSE). *Am J Ophthalmol* 2017; 178: 176–185
- [38] Patel AK, Newcomb CW, Liesegang TL et al. Risk of retinal neovascularization in cases of uveitis. *Ophthalmology* 2016; 123: 646–654
- [39] Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA et al. Guidance on noncorticosteroid systemic immunomodulatory therapy in noninfectious uveitis: Fundamentals Of Care for Uveitis (FOCUS) Initiative. *Ophthalmology* 2018; 125: 757–773
- [40] Davis JL. Diagnostic dilemmas in retinitis and endophthalmitis. *Eye (Lond)* 2012; 26: 194–201
- [41] Tajunisah I, Reddy SC, Tan LH. Acute retinal necrosis by cytomegalovirus in an immunocompetent adult: case report and review of the literature. *Int Ophthalmol* 2009; 29: 85–90