



Ailevi Eksudatif Vitreoretinopatili Bir Olgu ve Aile İncelemesi

Familial Exudative Retinopathy: A Case and Family Analysis

© Hazan Gül Kahraman, © Feray Koç, © Nazife Sefi Yurdakul

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

Ailevi eksudatif vitreoretinopati (AEVR) retinal anjiyogenezi etkileyen, genetik geçişli bir hastalıktır. Retinal vasküler tıkanıklık ön tanısı ile kliniğimize yönlendirilen 49 yaşındaki erkek hastanın hikayesi, klinik bulgular, fundus florescein anjiyografi bulguları değerlendirildi. Aile bireyleri çağırılarak göz muayeneleri yapıldı. Hastamızın hikayesinde miadında normal doğumla dünyaya geldiği, çocukken geçirdiği bir trafik kazası sonrası görmesinde azalma olduğu öğrenildi. On iki yaşında ve bize başvurmadan 1 ay önce her iki gözüne dış merkezde lazer uygulandığı bilgileri alındı. Hastanın 2002 de her iki gözünden "laser-assisted in situ keratomileusis" operasyonu öyküsü vardı. Göz muayenesinde görme seviyeleri sağda 0,4 solda 0,3 seviyesinde olup lenslerinde kortikal kesafetler mevcuttu. Maküla optik koherens tomografide sağ makülada epiretinal membrana bağlı maküla kontur bozukluğu sol makülada minimal perifoveal incelmeye izlendi. Fundusta sağda daha belirgin olmak üzere her iki gözde temporal retinal vasküler arklarda düzleşme, makülada temporale sürüklenme, retina temporalinde retinal katlantılar, preretinal fibrozis ve lazer spotları görüldü. Çekilen fundus florescein anjiyografide de her iki temporal, alt ve üst perifer retinada kısmen lazer uygulanmış avasküler alanlar, sağ temporal retinada sızıntıya neden olan neovasküler yapılar saptandı. Aile bireylerinden erkek kardeşin her iki retina temporal periferinde vasküler yapılarla aşırı dallanma, non perfüze kord damarlar ve avasküler alanlar izlendi. Erkek kardeşte de erken doğum öyküsü yoktu. Bu bulgularla hastamıza evre 2A AEVR erkek kardeşine ise evre 1 AEVR tanısı konuldu. AEVR'de tanı klinik bulgularla konulmaktadır. AEVR ailevi geçiş göstermesi ve potansiyel olarak körlük riski taşıyan bir patoloji olması nedeni ile, aile bireylerinin taranması tanıda yardımcı olur ve etkilenen bireylerin takibi ve uzun vadede genetik danışmanlık açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Retina, ailevi eksudatif vitreoretinopati, genetik

Abstract

Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) is a rare inherited disorder of retinal angiogenesis. A 49-year-old male patient was referred to our clinic for retinal vascular occlusion. His history, clinical findings, and fundus fluorescein angiography findings were evaluated. Family members were called and eye examinations were performed. Our patient was not born preterm and he reported decreased visual acuity after a traffic accident during childhood. He had laser treatment when he was 12 years old and again 1 month before our examination. He also had laser-assisted in situ keratomileusis surgery for both eyes in 2002. On examination, his visual acuity was 0.4 in the right eye and 0.3 in the left eye. He had cortical cataract in both eyes. Macula OCT revealed macular contour irregularity due to epiretinal membrane in his right eye and minimal perifoveal thinning in his left eye. On fundus photography, straightening of the retinal vessels, macular dragging, retinal folds on temporal retina, preretinal fibrosis, and laser spots were seen. FFA revealed avascular retinal areas with incomplete laser spots in the temporal, inferior, and superior parts of retina. He also had neovascularization with leakage in the temporal retina of his right eye. The patient's brother, who was also born at full term, also had excessive branching of the vascular structures in the temporal peripheral retina, non-perfused cord vessels and avascular areas. In light of all these findings, we diagnosed our patient with Stage 2A FEVR and his brother with Stage 1 FEVR. In summary, FEVR is a clinically diagnosed disease. Because FEVR is inherited and potentially sight-threatening, family examination is helpful and important so that affected family members can be diagnosed and followed up.

Keywords: Retina, familial exudative vitreoretinopathy, genetics

Giriş

Ailevi eksudatif vitreoretinopati (AEVR) retinanın damarsal gelişimini etkileyen, hereditör nadir bir hastalık olup ilk

olarak Criswick ve Schepens¹ tarafından 1969'da tanımlanmıştır.

Damarsal patolojiler ilk olarak Canny ve Oliver² tarafından fundus florescein anjiyografi (FFA) yapılarak 1976'da ortaya konmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hazan Gül Kahraman, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 538 540 11 23 E-posta: hazangulakduman@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0003-0865-1580

Geliş Tarihi/Received: 20.09.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20.02.2018

©Telif Hakkı 2018 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Hastalığın temel klinik bulgusunu avasküler periferik retina oluşturur. Buna bağlı olarak gelişen iskemi hastalığın diğer bulguları olan neovaskülarizasyon (NVE), fibrozis, arka kutbun traksiyonu, retinal katlantılar ve retina dekolmanına kadar varan ciddi sorunlara yol açabilir.³ Tanı fundus muayenesinde bu bulguların görülmesiyle konulabilmekle beraber bulguların komplike olduğu ileri derecedeki olgularda aile muayenesi tanıyı destekleyebilmektedir. Ranchod ve ark.⁴ yaptığı çalışmada AEVR'li hastaların %37'sinde, Pendergast ve Trese³ yaptığı çalışmada ise hastaların %57,7'sinde pozitif aile hikayesi saptamışlardır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da 10 hastanın 7'sinde aile hikayesi olduğu görülmüştür.⁶ Bu araştırmada aile bireylerinin incelenmesi ile AEVR tanısı koyulan bir hastanın ve etkilenen bireylerin bulguları sunulmaktadır.

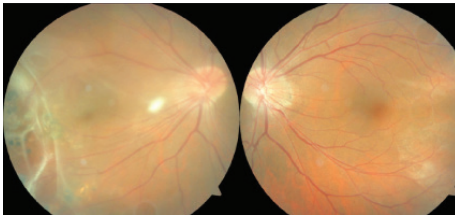
Olgu Sunumu

Retinal vasküler tıkanıklık ön tanısı ile kliniğimize yönlendirilen 49 yaşındaki erkek hastanın hikayesinden çocukluk döneminde trafik kazası geçirdiği sonrasında az görme geliştiği, 12 yaşındayken ve 1 ay önce her iki gözüne dış merkezde lazer uygulandığı ve 2002 yılında her iki gözden laser-assisted in situ keratomileusis operasyonu olduğu öğrenildi. Özgeçmişinde ve aile hikayesinde başka özellik yoktu. Göz dibi muayenesi ve FFA sonrasında doğum hikayesi tekrar sorgulandı ve miadında normal doğum olduğu öğrenildi. Göz muayenesinde görme seviyeleri sağda 0,4 solda 0,3 seviyesinde olup lenslerinde hafif kortikal kesafetler mevcuttu. Fundus fotoda temporal retinal vasküler arklarda düzleşme ve her iki makülada temporale sürüklenme tespit edildi (Resim 1).

Temporal periferde daha önce uygulanmış lazer spotları ve aynı bölgede preretinal fibrozis izlendi. Çekilen FFA da her iki temporal retinada perfüzyon olmadığı bu bölgelerin kısmen lazerlendiği ancak sağ tarafta devam eden retinal NVE bağlı sızıntı olduğu gözlemlendi (Resim 2).

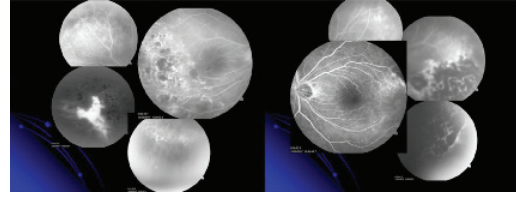
Optik koherens tomografide sağ makülada epiretinal membrana bağlı maküla kontur bozukluğu sol makülada minimal perifoveal incelme saptandı (Resim 3).

AEVR şüphesi ile aile bireyleri göz muayenesine çağırıldı. Muayeneye gelen babanın göz bulguları normal sınırlarda iken erkek kardeşinde her iki retina temporal vasküler arklarda düzleşme ve temporal periferde vasküler yapılarda aşırı dallanma ve non-perfüze kord damar görünümü mevcuttu ve ayrıca temporal alanda avasküler alanlar izlendi (Resim 4).

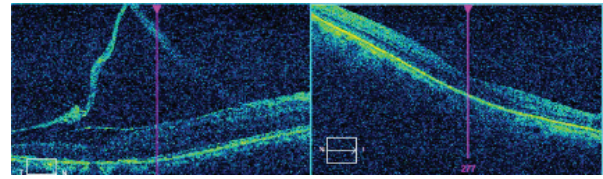


Resim 1. Ailevi eksudatif vitreoretinopatili olgunun fundus fotoğrafları; temporal retinal vasküler arklarda düzleşme, sağda daha belirgin olmak üzere makülalarda temporale sürüklenme, sağ fundusta maküla temporalinde lazer spotları preretinal fibrozis

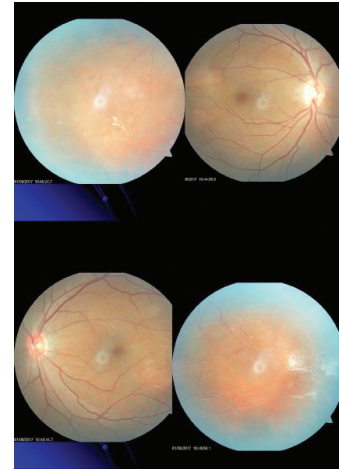
Erkek kardeşinde de erken doğum öyküsü yoktu. Erkek kardeşe FFA randevusu verildi ancak randevuya gelmediği için çekilemedi. Babanın FFA'sı normal sınırlarda bulundu. Erkek



Resim 2. Fundus floresein anjiyografi; her iki temporal retinada kısmen lazerlenmiş avasküler alanlar, sağ tarafta devam eden neovaskülarizasyona bağlı sızıntı



Resim 3. Maküla-optik koherens tomografi: Sağ makülada epiretinal membrana bağlı maküla kontur bozukluğu, sol makülada minimal perifoveal incelme saptandı



Resim 4. Fundus fotoğrafı: Her iki göz temporal retinada avasküler alanlar, vasküler yapılarda aşırı dallanma ve non perfüze kord damar görünümü

Tablo 1. Ailevi eksudatif vitreoretinopatide güncel klinik sınıflama

Evre	Eksuda*		Klinik özellikler
	Yok	Var	
1	A	B	Retina periferi avasküler
2	A	B	Ekstraretinal neovaskülarizasyon
3	A	B	Makülayı içine almayan retina dekolmanı
4	A	B	Makülayı içine alan retina dekolmanı
5	A (açık huni)	B (kapalı huni)	Total retina dekolmanı

*1-4. evreler için

kardeşteki bulguların da desteği ile Pendergast ve Trese'nin⁵ güncellenmiş sınıflamasına göre hastamıza evre 2A AEVR erkek kardeşine ise evre 1A AEVR tanısı konuldu (Tablo 1).⁷ Diğer aile bireyleri muayeneye gelmedi. Hastamıza devam eden NVE nedeni ile non-perfüze alanlara ek lazer önerildi. Hastanın aile öyküsü sorgulandığında anne ve babasının 2. derece kuzen çocukları oldukları öğrenildi.

Tartışma

AEVR'de tanı klinik bulgularla konulmaktadır. Erken dönemde prematüre retinopatisi ile ayırımı önemlidir ancak ileri yaşlarda proliferatif vitreoretinopati (PVR), retina dekolmanı, vitreus hemorajisi gibi bulgularla karşımıza çıktığında ve özellikle asimetrik tutulum var ise dışlanması gereken hastalıklar arasında Coats hastalığı, Eales hastalığı, retinoskizis, orak hücreli anemi, toksokariazis gibi patolojiler mevcuttur. Hastalar karşımıza makülada temporale sürüklenme, radyal retinal katlantılar, retinal NVE, preretinal vitre organizasyonu, vitreoretinal proliferasyon, subretinal eksudasyon ve retina dekolmanının farklı kombinasyonları ile de karşımıza gelebilir. İleri evrelerde PVR sık görülmektedir ve çoklu cerrahi girişimlere gerek duyulmaktadır.⁸

Hastalığın daha hafif formlarında periferik avaskülarite ile birlikte vitreoretinal yapışıklıklar, venöz-venöz anastomozlar, vasküler dallanmada artış, V-şekilli retino-koroidal dejenerasyonlar izlenebilir.⁹ Asemptomatik olan ve fundus muayenesi kabaca normal olarak izlenen bazı AEVR hastalarında kontrol gruplarına göre daha küçük optik disk çapı, optik disk-maküla mesafesi/optik disk çapı oranında artış ve optik diskten çıkan damar sayısında artış tespit edilmiş olup olgumuzun erkek kardeşinde de bu bulgular mevcuttur.¹⁰ Bu bulgular da AEVR şüphesi olan olgularda bize ipucu olabilir.

Şu ana kadar AEVR fenotipine neden olan 5 genetik mutasyon tanımlanmıştır (*NDP*, *FZD4*, *LRP5*, *TSPAN12*, *ZNF408*).^{11,12} Hastalığın otozomal resesif, otozomal dominant ve X'e bağlı geçişleri bildirilmektedir. Bu nedenle aile hikayesi pozitif olabilir ancak aile bireylerinin farklı derecelerde etkilenmesinden dolayı hikayenin negatif olması fazla anlamlı olmayabilir. Teşhiste en önemli yanılğı noktalarından biri, hastanın ebeveynlerinin sıklıkla sağlıklı olmasıdır. Diğer aile bireylerinin ve özellikle kardeşlerin muayenesi ileri mağduriyetlerin önlenmesi bakımından önemlidir.¹³ AEVR potansiyel olarak körlük riski taşıyan bir patoloji olması nedeni ile aile bireylerinin taranması tanıda çok yardımcı olmasının yanında, bu bireylerin hastalıklarının takibi ve uzun vadede genetik danışmanlık açısından önemlidir. Ayrıca nadir izlenen bu hastalığın farklı fenotiplerde klinik seyri konusunda bilgi birikimi sağlamak açısından da aile bireyleri incelenmelidir. Hastamız daha önce başka merkezde lazer tedavisi gördüğü halde kliniğimize tanı konulmamış şekilde refere edilmiştir. Aile bireyleri ilk kez bu nedenle incelenmiş ve erkek kardeşinde bu hastalık saptanmıştır. Hastamıza genetik analiz yaptıramadığımız için etkilenen gen ve genetik geçiş şekli belirlenememiştir, ancak ailede bu hastalığın olası komplikasyonları ve genetik geçişi ile ilgili farkındalık yaratılmıştır.

AEVR ileri yaşlarda bulgular vererek karşımıza çıkabilmektedir. Bu hastalığın tanısını koyarken aile bireylerinin taranması yardımcı olmakta ayrıca etkilenen bireylerin bulgu vermeden tanınmasına, imkan vermektedir. Bu bireyler hastalığın olası komplikasyonları açısından bilgilendirilerek takibe alınabilir. Ayrıca aile bireylerinin etkilenim durumuna göre hastalığın geçiş şekli belirlenip gelecek kuşaklar için genetik danışmanlık verilebilir.

Etik

Hasta Onayı: Retrospektif bir olgu sunumu olduğu için ve hastanın kimliğini ortaya koyacak bilgiler paylaşılmadığı için hastadan onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Feray Koç, Hazan Gül Kahraman, Konsept: Feray Koç, Dizayn: Feray Koç, Veri Toplama veya İşleme: Feray Koç, Hazan Gül Kahraman, Analiz veya Yorumlama: Feray Koç, Hazan Gül Kahraman, Nazife Sefi Yurdakul, Literatür Arama: Feray Koç, Hazan Gül Kahraman, Yazan: Feray Koç, Hazan Gül Kahraman.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Criswick VG, Schepens CL. Familial exudative vitreoretinopathy. Am J Ophthalmol. 1969;68:578-594.
2. Canny CL, Oliver GL. Fluorescein angiographic findings in familial exudative vitreoretinopathy. Arch Ophthalmol. 1976;94:1114-1120.
3. Gilmore DF. Familial exudative vitreoretinopathy and related retinopathies. Eye (Lond). 2015;29:1-14.
4. Ranchod TM, Ho LY, Drenser KA, Capone A Jr, Trese MT. Clinical presentation of familial exudative vitreoretinopathy. Ophthalmology. 2011;118:2070-2075.
5. Pendergast SD, Trese MT. Familial exudative vitreoretinopathy. Results of surgical management. Ophthalmology. 1998;105:1015-1023.
6. Cebeci Z, Yıldız Ekinci D, Bayraktar Ş, Kır N. Familial exudative vitreoretinopathy: Follow-up and treatment results. Turk J Ophthalmol. 2014;44:370-373.
7. Kashani AH, Brown KT, Chang E, Drenser KA, Capone A, Trese MT. Diversity of retinal vascular anomalies in patients with familial exudative vitreoretinopathy. Ophthalmology. 2014;121:2220-2227.
8. Aktan G, Subasi M, Or M, Akbatur H. Results of treatment of familial exudative vitreoretinopathy. Annals of Ophthalmology. 2000;32:212-218.
9. Sızmaz S, Yonekawa Y, Trese MT. Familial exudative vitreoretinopathy. Turk J Ophthalmol. 2015;45:164-168.
10. Yuan M, Yang Y, Yu S, Hu A, Lu L, Ma J, Ding X1, Li J. Posterior pole retinal abnormalities in mild asymptomatic FEVR. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55:458-463.
11. Kaderli B. Familial eksüdatif vitreoretinopati. Ret-Vit. 2012;20:120-124.
12. Chen ZY, Battinelli EM, Fielder A, Bundy's, Sims K, Breakefield XO, Craig IW. A mutation in the Norrie disease gene (NDP) associated with X-linked familial exudative vitreoretinopathy. Nat Genet. 1993;5:180-183.
13. Collin RW, Nikopoulos K, Dona M, Gilissen C, Hoischen A, Boonstra FN, Poulter JA, Kondo H, Berger W, Toomes C, Tahira T, Mohn LR, Blokland EA, Hettterschijt L, Ali M, Groothuismink JM, Duijkers L, Inglehearn CF, Sollfrank L, Strom TM, Uchio E, van Nouhuys CE, Kremer H, Veltman JA, van Wijk E, Cremers FP. ZNF408 is mutated in familial exudative vitreoretinopathy and is crucial for the development of zebrafish retinal vasculature. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110:9856-9861.