



Yenidoğanda *ESAM* Gen Varyantı ile İlişkili Olabilecek Ekstraretinal Fibrovasküler Proliferasyon

Extraretinal Fibrovascular Proliferation in a Neonate Possibly Associated with an *ESAM* Gene Variant

İD Sadık Etka Bayramoğlu*, İD Nihat Sayın*, İD Mehmet Erdoğan*, İD Sümeyra Doğan**, İD Alper Gezdirici***, İD Merih Çetinkaya****

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

***Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Genetik Kliniği, İstanbul, Türkiye

****Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Postmenstrüel 35. haftada, 2500 gr doğan kız bebeği, postnatal ikinci günde göz muayenesi için konsülte edildi. Göz dibi incelemesinde her iki gözde venöz dilatasyon ve arteriyel tortuozite, ileri derecede ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon saptandı. Floresein anjiyografide ileri derecede gecikmiş arteriyo-venöz geçiş zamanı ve periferik avaskülarite saptandı. Her iki göz diyet lazer fotokoagülasyon ve intravitreal bevasizumab enjeksiyonu ile tedavi edildi. Kranial manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) hidrosefali, ventriküllerde dilatasyon ve serebral atrofi saptandı. Aile öyküsünde hastanın erkek kardeşinin postnatal üçüncü ayda inoperabl total retina dekolmanı ve benzer kranial MRG bulguları ile göz polikliniğine başvurduğu öğrenildi. Ebeveynlerde herhangi bir sistemik veya oküler bulgu saptanmadı. Yakın zamanda, hastalarımızın da içinde bulunduğu 13 olguda, *ESAM* genindeki bi-allelik varyantların konuşma ve dil gelişiminde bozulma, nöbetler, değişen derecelerde spastisite, ventrikülomegali ve intrakranial kanama ve gelişimsel gecikme/zihinsel yetersizlik gibi ana klinik özelliklerin olduğu yeni bir nörogelişimsel hastalığa yol açtığı gösterilmiştir. Ciddi retinal patolojileri olan çocukların yeni doğan kardeşleri, spesifik kalıtsal retina damar hastalıkları tanısı olmasa bile, total retina dekolmanını önlemek için doğumdan sonra mümkün olan en kısa sürede oftalmolojik muayeneden geçmelidir. Uluslararası bir ağ ile işbirliği içinde gerçekleştirilecek ileri araştırmalar, ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon gibi prematüre retinopatisi benzeri oftalmolojik bulgularla ilişkili olabilecek daha fazla aday gen varyantını ortaya çıkarabilir.

Anahtar Kelimeler: *ESAM*, FEVR, incontinentia pigmenti, Norrie, prematüre retinopatisi

Abstract

A female infant born with a gestational age of 35 weeks and birth weight of 2500 g was referred for ophthalmic examination on the second postnatal day. Bilateral venous dilatation and arterial tortuosity, severe extraretinal fibrovascular proliferation, and peripheral ischemia were detected. Fluorescein angiography showed profoundly delayed arteriovenous transit and peripheral avascularity. Both eyes were treated with diode laser photocoagulation and bevacizumab injection. Cranial magnetic resonance imaging (MRI) revealed hydrocephalus, ventricular dilatation, and cerebral atrophy. Her family history revealed that the patient's brother presented to the ophthalmology outpatient clinic at postnatal 3 months with inoperable total retinal detachment and similar cranial MRI findings. No systemic or ocular findings were detected in the parents. A recent study showed that in 13 cases, including our patients, bi-allelic variants in the *ESAM* gene lead to a new neurodevelopmental disease whose main clinical features include impaired speech and language development, seizures, varying degrees of spasticity, ventriculomegaly, intracranial hemorrhage, and developmental delay/mental disability. Newborn siblings of children with serious pathological retinal findings should undergo a detailed ophthalmic examination as soon as possible after birth to prevent total retinal detachment, even without a diagnosis of specific inherited retinal vascular diseases. Further investigations performed in collaboration with an international network may reveal more candidate gene variants possibly related to retinopathy of prematurity-like ophthalmological findings such as extraretinal fibrovascular proliferation.

Keywords: *ESAM*, FEVR, incontinentia pigmenti, Norrie, retinopathy of prematurity

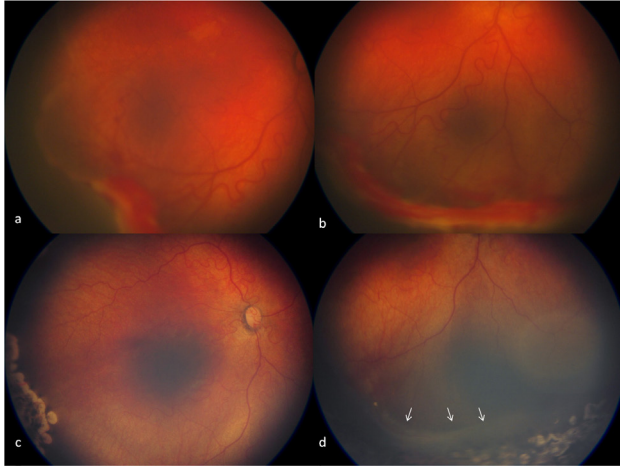
Cite this article as: Bayramoğlu SE, Sayın N, Erdoğan M, Doğan S, Gezdirici A, Çetinkaya M. Extraretinal Fibrovascular Proliferation in a Neonate Possibly Associated with an *ESAM* Gene Variant. *Türk J Ophthalmol* 2023;53:386-389

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Sadık Etka Bayramoğlu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: sadicketka@windowslive.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-9502-4368
Geliş Tarihi/Received: 10.08.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 25.06.2023

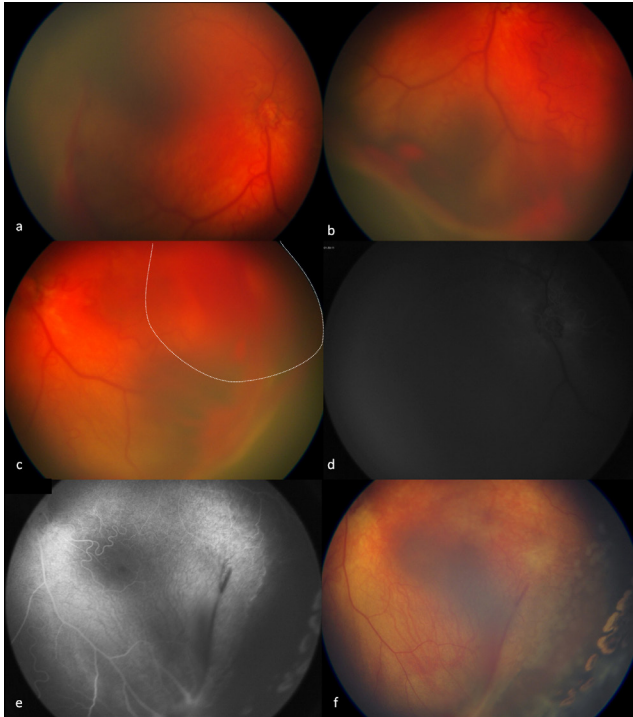
DOI: 10.4274/tjo.galenos.2023.72609



bulgulara yol açabilirler. Bu olgu sunumunda, postnatal 3. günde lazer ve anti-vasküler endotelial büyüme faktörü tedavisi ile retina dekolmanı progresyonu engellenen, genetik ve sistemik



Şekil 1. (a, b) Sağ gözün geniş açı fundus fotoğraflarında, postnatal 2. günde venöz ve arteriyel dilatasyon, arteriyel tortuosite ve ciddi ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon görülmektedir. Göze lazer ve intravitreal 0,3125 mg bevacizumab kombine tedavisi uygulandı. (c, d) Tedaviden iki ay sonra vasküler dilatasyon geriledi



Şekil 2. (a, b) Postnatal 2. günde sol gözün geniş açı fundus fotoğrafları. (c) Vitreus hemorajisi temporal kadranın (daire içine alınmış alan) görüntülenmesine engel olmuştur. (d) Floresein anjiyogramda postnatal 3. günde arteriovenöz geçişin çok geciktiği izlendi. Göze lazer ve intravitreal 0,3125 mg bevacizumab ile kombine tedavi yapıldı. (e) Vitreus kanaması geriledikten sonra 2 aylıkken yapılan floresein anjiyografide lazer skarları ile normal retina arasında avasküler retina görüldü. (f) Rezidü avasküler retina bölgesine lazer yapıldı. İkinci ayda çekilen geniş açı fundus fotoğraflarında vasküler dilatasyon ve fibrovasküler proliferasyonda belirgin regresyon izlendi

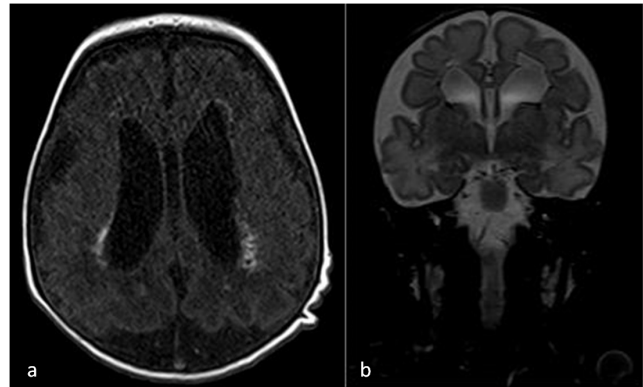
bulgular açısından ROP, FEVR, Norrie veya İP ile uyumlu olmayan bir olgu bildirilmiştir.

Olgu Sunumu

GA 35 hafta ve doğum ağırlığı 2500 g olan bir kız bebek, ailede bilateral retina dekolmanı öyküsü olması nedeniyle postnatal ikinci günde göz muayenesi için konsülte edildi. Ön segment muayenesinde iriste bilateral neovaskülarizasyon ve pupiller rijidite saptandı. Fundus muayenesinde bilateral venöz dilatasyon ve arteriyel tortuosite mevcuttu. Her iki gözde 6-8 saat kadranı şiddetli ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon, tüm kadranlarda periferik iske mi ve sol gözde arka kutup ve temporal periferin görüntülenmesini engelleyen vitreus kanaması izlendi (Şekil 1, 2). Floresein anjiyografide ileri derecede gecikmiş arteriovenöz geçiş zamanı (>90 s), tam olmayan venöz dolum ve periferik avaskülarite görüldü. Her iki gözde periferik iskemik retina ya diyet lazer fotokoagülasyon ve intravitreal 0,3125 mg bevacizumab enjeksiyonu yapıldı. Vitreus kanaması geriledikten sonra, postmenstrüel 45. haftada sol göze tekrar lazer fotokoagülasyon yapıldı (Şekil 2f). Tedavi sonrası hastalık tamamen geriledi; 4 yıllık oftalmolojik takip sırasında reaktivasyon görülmeydi. Retina anatomik olarak yatışık ve diğer optik yapılar normal olmasına rağmen hastada nistagmus ve ileri derecede görme yetersizliği mevcuttu.

Fizik muayenesinde üçgen yüz, düz filtrum ve prognatizm görüldü. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ince korpus kallozum, periventriküler beyaz cevherde diffüz kalsifikasyon, hidrosefali, ventriküler dilatasyon ve serebral atrofi izlendi (Şekil 3). Hastada ciddi nöromotor retardasyon (ciddi gelişimsel gecikme ve zihinsel yetersizlik, konuşma ve dil gelişimi yokluğu, hipotoni ve ciddi epileptik nöbetler) vardı. İzle mde hipertrofik kardiyomiyopati saptandı.

Hastanın aile öyküsünde erkek kardeşinin postnatal 3. ayda bilateral iris kolobomu ve total retina dekolmanı ile başvurduğu öğrenildi. Kardeşlerin dismorfik özellikleri, MRG ve nörolojik bulguları ve nöromotor gelişimleri benzerdi. Ebeveynlerde sistemik veya oküler bulgu saptanmadı. Tüm ekzom dizileme, her iki kardeş te ESAM geninde homozigot



Şekil 3. (a, b) Kraniyal MRG'de periventriküler beyaz cevherde diffüz kalsifikasyon, hidrosefali, ventriküllerde dilatasyon ve serebral atrofi izlendi
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

c.115del (p.Arg39Glyfs*33) çerçeve kayması varyantının olduğunu gösterdi. Ebeveynler varyant için heterozigottu.

Tartışma

Olgumuzun şiddetli evre 3 ROP ve plus hastalığına benzer bulguları olmasına rağmen, retinal vazo-oklüziv bulguların eşlik ettiği kalıtsal bir hastalıkla ilişkili olabileceğini düşündük. Doğum ağırlığı ve GA'nın düşük olmaması, oksijen tedavisi öyküsünün olmaması ve ROP gelişimi için prezentasyonun çok erken olmasının yanı sıra aile öyküsü ve kraniyal bulguların varlığı bu sonuca ulaşmamızı sağladı.

Wnt sinyal yolağı, oküler anjiyogenezde ve Norrie hastalığı, FEVR ve osteoporoz-psödoglioma sendromu gibi kalıtsal oküler vasküler hastalıkların patogenezinde rol oynar. *NDP*, *LRP5*, *FZD4* ve *TSPAN12* gen varyantlarının Wnt sinyal yolağı bozuklukları ile ilişkili olduğu bulunmuştur.² Psödogliom görünümlü displastik retina Norrie hastalığının temel karakteristik oküler bulgusudur.³ Olgumuzda displastik retina görülmemesi, oküler bulgulara göre Norrie hastalığından ayrırtı tanıda önemlidir.

Subretinal eksüstasyon ve radyal retina katlantıları FEVR'nin dikkat çekici bulguları iken, hastalığın retinal ve anjiyografik bulguları çok çeşitlidir.^{4,5} Klinik evreleme sistemine göre, evre 1'de ekstraretinal vaskülarizasyon ve eksüstasyon olmadan sadece avasküler periferik retina görülmektedir.⁴ Diğer taraftan ilerleyen dönemlerde hastalar total retina dekolmanı ile başvurabilirler. Olgumuz daha önce Kashani ve ark.⁴ ve Ranchod ve ark.⁵ tarafından FEVR için tanımlanan her üç tanı kriterini de karşılamasına rağmen, olgumuzda intrakraniyal patoloji olması ve FEVR için spesifik gen varyantlarının bulunmaması, retina katlantıları veya subretinal eksüstasyon gibi bulguların görülmemesi FEVR'den farklı olduğunu düşündürmektedir.

Wnt ile ilişkili retinal vaskülopatiye ek olarak, *IKBKG* geninin varyantları (B-hücrelerinde kappa hafif polipeptid gen hızlandırıcı inhibitörü, kinaz gama) İP ve infantil retinopatinin patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. İP çoğunlukla dermatolojik bir hastalık olarak kabul edilse de, oftalmolojik ve intrakraniyal patolojiler deri lezyonlarına eşlik edebilir.⁶ Hastalığın vazo-oklüziv yapısı retinal avaskülariteye, neovaskülarizasyona ve eksüdatif ve traksiyonel dekolmana neden olabilir.^{6,7,8,9} İP hastalarında serebral atrofi, dilate ventriküller, hidrosefali ve korpus kallozum lezyonları bildirilmiştir.¹⁰ Bu nedenle, olgumuzun kraniyal görüntüleme bulguları daha önce bildirilen İP olguları ile benzerdi. Bununla birlikte, dermatolojik ve dental lezyon ve *IKBKG* gen varyantının olmaması nedeniyle İP tanısı dışlandı.

Uluslararası bir işbirliği ağı ile yakın zamanda yayımlanan bir çalışmada, bu kardeşlerde ve benzer nörolojik bulgulara sahip 11 bireyde *ESAM* geninde biallelik varyantlar tanımlanmıştır.¹¹ Ancak, yenidoğan döneminde sadece bu kardeşlerde ciddi ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon izlenmiştir. Söz konusu çalışmada sadece iki kişide retinal iskemi ve retinal hemoraji bildirilmiştir.¹¹ Bunlar arasında yer alan 10 yaşında bir olguda, olgularımızla aynı spektrumda gibi görünen vasküler, retinal

iskemi ve neovaskülarizasyon bildirilmiştir ancak bunlar olgularımızda olduğu kadar şiddetli değildir. Bu veriler, *ESAM* gen varyantlarının farklı ekspresyon gösterebileceğini veya diğer tanımlanamayan gen varyantlarının bu ciddi bulgulara katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

İskemik avasküler retinanın lazer fotokoagülasyonu son otuz yıldır ROP ve FEVR için tedavide altın standarttır.^{4,12} Bununla birlikte ROP ve FEVR için literatürde kombinasyon tedavisi (lazer ve anti-vasküler endotelial büyüme faktörü) yapıldığı da bildirilmiştir.^{13,14,15} Sol gözde vitreus kanaması lazer tedavisinin tamamlanmasını engellediği ve her iki gözde ciddi ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon olduğu için kombinasyon tedavisini tercih ettik.

Sonuç olarak olgumuzda Wnt sinyal yolağı ve *IKBKG* geni için daha önce tanımlanan gen varyantları yoktu. Biallelik *ESAM* gen varyantları yenidoğan döneminde ekstraretinal retinal vaskülarizasyona neden olabilir. Uluslararası ağ işbirliği ile yapılacak ileri tetkikler, ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon gibi ROP benzeri oftalmolojik bulgularla ilişkili olabilecek daha fazla aday gen varyantını ortaya çıkarabilir. Sunulan hastanın her iki gözü de postnatal 3. günde başarılı bir şekilde tedavi edilirken, erkek kardeşi ileri evre hastalık nedeniyle tedavi edilememiştir. Bu nedenle, ciddi patolojik retina bulguları olan çocukların yenidoğan kardeşlerine, spesifik kalıtsal retina vasküler hastalıkları tanısı olmasa bile, total retina dekolmanını önlemek için doğumdan sonra en kısa sürede ayrırtılı oftalmolojik muayene yapılmalıdır.

Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

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

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.E.B., N.S., M.E., S.D., A.G. M.Ç., Konsept: S.E.B., A.G., Dizayn: S.E.B., A.G., Veri Toplama veya İşleme: S.E.B., Analiz veya Yorumlama: S.E.B., N.S., M.E., S.D., A.G. M.Ç., Literatür Arama: S.E.B., Yazan: S.E.B., A.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

References

1. Higgins RD. Oxygen saturation and retinopathy of prematurity. Clin Perinatol. 2019;46:593-599.
2. Wang Z, Liu CH, Huang S, Chen J. Wnt Signaling in vascular eye diseases. Prog Retin Eye Res. 2019;70:110-133.
3. Walsh MK, Drenser KA, Capone A Jr, Trese MT. Early vitrectomy effective for Norrie disease. Arch Ophthalmol. 2010;128:456-460.
4. 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.
5. Ranchod TM, Ho LY, Drenser KA, Capone A Jr, Trese MT. Clinical presentation of familial exudative vitreoretinopathy. Ophthalmology. 2011;118:2070-2075.
6. Swinney CC, Han DP, Karth PA. Incontinentia Pigmenti: A Comprehensive Review and Update. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2015;46:650-657.

7. Goldberg MF, Custis PH. Retinal and other manifestations of incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *Ophthalmology*. 1993;100:1645-1654.
8. Holmström G, Thorén K. Ocular manifestations of incontinentia pigmenti. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78:348-353.
9. Huang NT, Summers CG, McCafferty BK, Areaux RG, Koozekanani DD, Montezuma S. Management of retinopathy in incontinentia pigmenti: a systematic review and update. *J Vitreoretin Dis*. 2018;2:39-47.
10. Minić S, Trpinac D, Obradović M. Systematic review of central nervous system anomalies in incontinentia pigmenti. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:25.
11. Lecca M, Pehlivan D, Suñer DH, Weiss K, Coste T, Zweier M, Oktay Y, Danial-Farran N, Rosti V, Bonasoni MP, Malara A, Contrò G, Zuntini R, Pollazzon M, Pascarella R, Neri A, Fusco C, Marafi D, Mitani T, Posey JE, Bayramoglu SE, Gezdirici A, Hernandez-Rodriguez J, Cladera EA, Miravet E, Roldan-Busto J, Ruiz MA, Bauzá CV, Ben-Sira L, Sigaudy S, Begemann A, Unger S, Güngör S, Hiz S, Sonmezler E, Zehavi Y, Jerdev M, Balduini A, Zuffardi O, Horvath R, Lochmüller H, Rauch A, Garavelli L, Tournier-Lasserre E, Spiegel R, Lupski JR, Errichiello E. Bi-allelic variants in the ESAM tight-junction gene cause a neurodevelopmental disorder associated with fetal intracranial hemorrhage. *Am J Hum Genet*. 2023;110:681-690.
12. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1684-1695.
13. Ozdek S, Unlu M, Gurelik G, Hasanreisoglu B. Intravitreal anti-VEGF therapy as an adjunct to laser photocoagulation for severe aggressive posterior retinopathy of prematurity. *J Optom*. 2013;6:51-59.
14. Kim J, Kim SJ, Chang YS, Park WS. Combined intravitreal bevacizumab injection and zone I sparing laser photocoagulation in patients with zone I retinopathy of prematurity. *Retina*. 2014;34:77-82.
15. Lyu J, Zhang Q, Xu Y, Zhang X, Fei P, Zhao P. Intravitreal ranibizumab treatment for advanced familial exudative vitreoretinopathy with high vascular activity. *Retina*. 2021;41:1976-1985.