



Nörofibromatozis Tip 1 Vaskülopati İlişkili Retinal Ven Dal Oklüzyonu: Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi

Neurofibromatosis Type 1 Vasculopathy Presenting as Branch Retinal Vein Occlusion: Case Report and Review of the Literature

© Ece Özdemir Zeydanlı*, © Şengül Özdek**

*Serbest Hekim, Ankara, Türkiye

**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Nörofibromatozis tip 1 (NF1) ilişkili sistemik vasküler oklüzyonlar aortik, serebral, renal, çölyak ve mezenterik damarlarda bildirilmiştir ve NF1 vaskülopati olarak adlandırılmıştır. NF1'li hastalarda retinal vasküler tutulum genellikle retinal kapiller hemangiomatozis olarak ortaya çıkmakla birlikte çok nadiren retinal vasküler oklüzyonlar da bildirilmiştir. Bu olgu sunumunda, NF1'e sekonder retinal ven dal tıkanıklığı ve periferik retinal iskemi saptanan NF1'li 2 yaşında bir kız çocuğunu ve ilgili literatürü ele alıyoruz. Bu olgu, NF1'e bağlı retinal oklüzyonların çok küçük yaşlarda da ortaya çıkabileceğini ve NF1'li tüm hastalarda floresein anjiyografi ile birlikte ayrıntılı fundus incelemesinin gerekliliğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Nörofibromatozis tip 1, NF1 vaskülopati, oklüzif vasküler hastalık, retinal ven dal tıkanıklığı

Abstract

Systemic vascular occlusive disease associated with neurofibromatosis type 1 (NF1) has been reported in the aortic, cerebral, renal, celiac, and mesenteric vessels and is referred to as NF1 vasculopathy. Although retinal vascular involvement in patients with NF1 usually manifests as retinal capillary hemangiomatosis, a few cases of NF1 with retinal vascular occlusive disease have also been described. Here, we report a 2-year-old girl with NF1 who presented with branch retinal vein occlusion and peripheral retinal ischemia secondary to NF1. This case demonstrates that NF1-related retinal occlusive vasculopathy may occur in very young patients and that detailed fundus examination with fluorescein angiography is necessary in all patients with NF1.

Keywords: Neurofibromatosis type 1, NF1 vasculopathy, occlusive vascular disease, branch retinal vein occlusion

Giriş

Nörofibromatozis tip 1 (NF1), kafe au lait (sütlü kahve) lekeleri, intertriginöz çillenme gibi kutanöz bulgulara, deri ve sinir sistemi tümörleri, osseöz lezyonlar ve vasküler patolojilere yol açan kalıtsal bir multisistem hastalığıdır. NF1'li hastalarda göz sıklıkla tutulur. En sık görülen oküler bulgular arasında iris Lisch nodülleri, optik yolak gliomları, orbita ve göz kapağının nörofibromları ve koroid nodülleri yer alır ve tanı kriteri olarak kullanılmaktadır.¹ Yakın zamanda, bu hastalarda retinal vasküler bozuklukların düşünülenden daha sık ortaya çıktığı gösterilmiştir.^{2,3,4} Bu bozukluklar çoğunlukla yapısal değişiklikler ve farklı mikrovasküler düzenlemelerden oluşmasına rağmen, sınırlı sayıda raporda retinal vasküler oklüzyonun farklı sunumları bildirilmiştir.^{5,6,7,8,9}

Burada, NF1 ve bilateral optik gliomlu bir hastada ortaya çıkan retinal ven dal oklüzyonu bildirilmektedir.

Olgu Sunumu

Bilinen NF1 öyküsü olan 2 yaşında bir kız çocuğu sağ gözde retina dekolmanı (RD) nedeniyle kliniğimize sevk edildi. Hastanın 8 ay önce koltuktan düşme öyküsü vardı ve daha önce RD'nin olası nedenleri olabilecek retinoblastom ve persistan fetal vaskülatür açısından değerlendirilmişti. NF1 tanısı birden çok kafe au lait lekesi ve bilateral optik sinir gliomu görülmesine

Cite this article as: Özdemir Zeydanlı E, Özdek Ş. Neurofibromatosis Type 1 Vasculopathy Presenting as Branch Retinal Vein Occlusion: Case Report and Review of the Literature. Turk J Ophthalmol 2023;53:390-394

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ece Özdemir Zeydanlı, Serbest Hekim, Ankara, Türkiye
E-posta: ece.ozdmir@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0001-6479-2228
Geliş Tarihi/Received: 09.10.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 05.07.2023

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2023.95400



dayanarak konmuştu (Şekil 1A). Hasta komplikasyonsuz olarak termde doğmuştu. Ailede akraba evliliği veya oküler hastalık öyküsü yoktu.

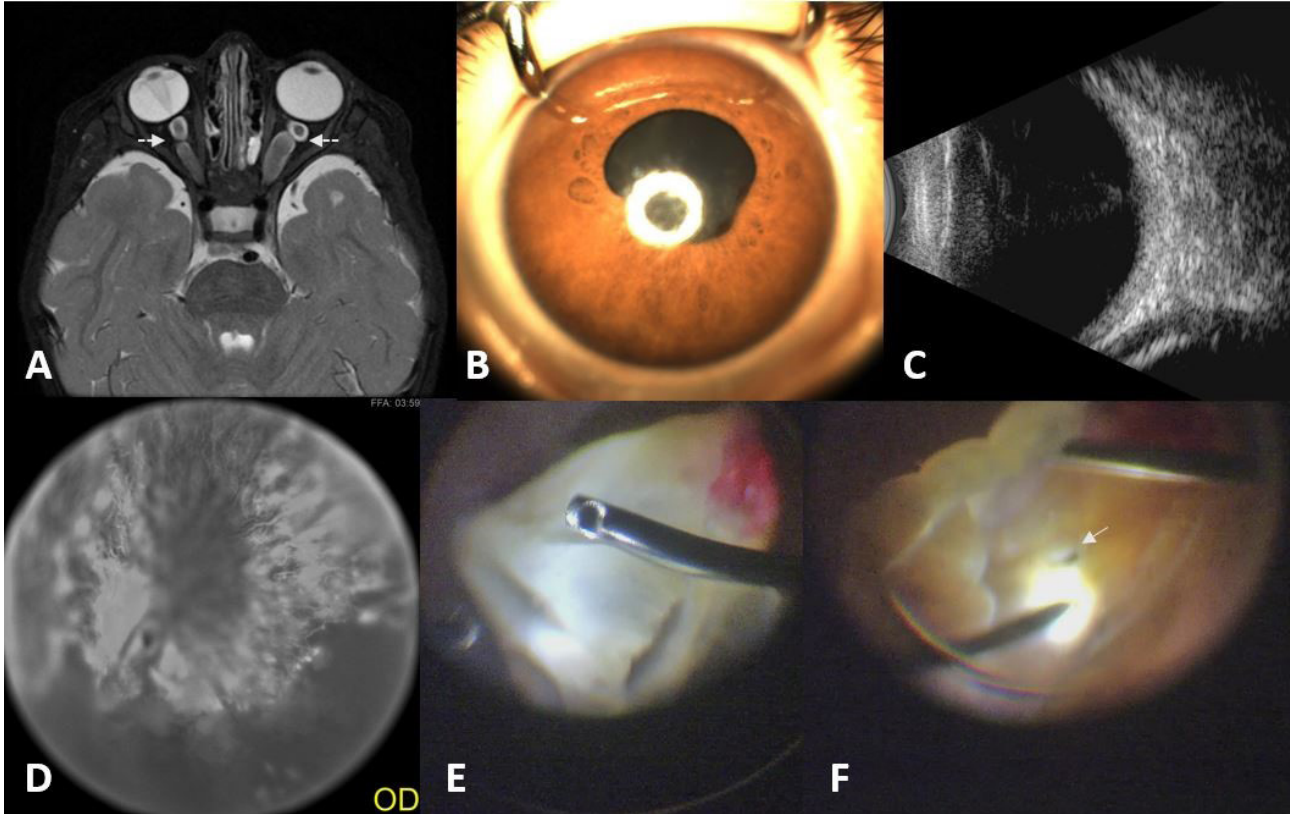
Oküler muayenede, hasta sol gözün kapanmasına izin vermedi, bu da sağ gözde görmenin çok zayıf olduğuna işaret ediyordu. Hasta sol göz ile küçük nesnelere fikse olarak onları takip edebiliyordu. Sağ gözde alt kadranda arka sineşi nedeniyle pupiller dilatasyon zayıftı (Şekil 1B). Retina lensin arkasındaydı. Retinanın üstünde hemorajik fibröz membranlar vardı. Retina yırtığı saptanmadı ve ultrasonografide sağ gözde kapalı tünel RD görüldü (Şekil 1C). Sol gözde ön segment normalken, fundus muayenesinde inferotemporal arkatta venin distal kısmı boyunca hafif fibröz proliferasyon ve hafif vasküler değişiklikler izlendi (Şekil 2A). Genel anestezi altında muayene planlandı. Sol gözün floresein anjiyografisinde (FA) distal inferotemporal venin geç dolduğu, çevresinde belirgin kapiller non-perfüzyon olduğu ve iskemik alanları çevreleyen çok kıvrımlı tirbuşon şeklinde damarlar izlendi (SW8000 Widefield Fundus Kamera, Suoer, Tianjin, Çin) (Şekil 2C, D). Tüm temporal perifer avaskülerdi. Damarlar perfüze olan ve olmayan retinayı ayırarak ve arteriyovenöz anastomozlar oluşturarak aniden sonlanıyordu (Şekil 2E). Sağ gözde FA'da, RD alanında yaygın kapiller kayıp izlendi. Alt yarı tamamen avaskülerdi ve bir miktar

neovaskülarizasyon izlendi (Şekil 1D). Retinal vasküler bulgular nedeniyle sağ gözde traksiyonel RD ekarte edilemedi.

Hastanın sağ gözüne vitreoretinal cerrahi ve sol gözüne iskemik alanların ve patolojik damarların sektörel panretinal fotokoagülasyonu yapıldı (Şekil 2F). Sağ gözde cerrahi sırasında limbal lensektomiye takiben forseps ve makasla hemorajik pıhtı ve membranlar çıkarıldı ve optik sinir başına ulaşmak için huni dekolman merkezden açılabilirdi. Bu sayede avasküler periferik retina ve intraretinal, subretinal ve preretinal proliferatif vitreoretinopati membranlarının yanı sıra tünel içinde büyük bir maküler yırtık olduğu görüldü (Şekil 1E, F). Olası travmatik maküla yırtığına bağlı RD görüldükten sonra, esas olarak bulbusun anatomik olarak korunması için ameliyata devam edildi. Retinotomi ile yaygın membran soyulması ve periferik iskemik retinektomi sonrası retina yatıştırıldı ve 5000 cS silikon yağı tamponad uygulandı. Olgunun 1 yıllık izleminde sağ gözde silikon yağına bağlı herhangi bir komplikasyon yoktu.

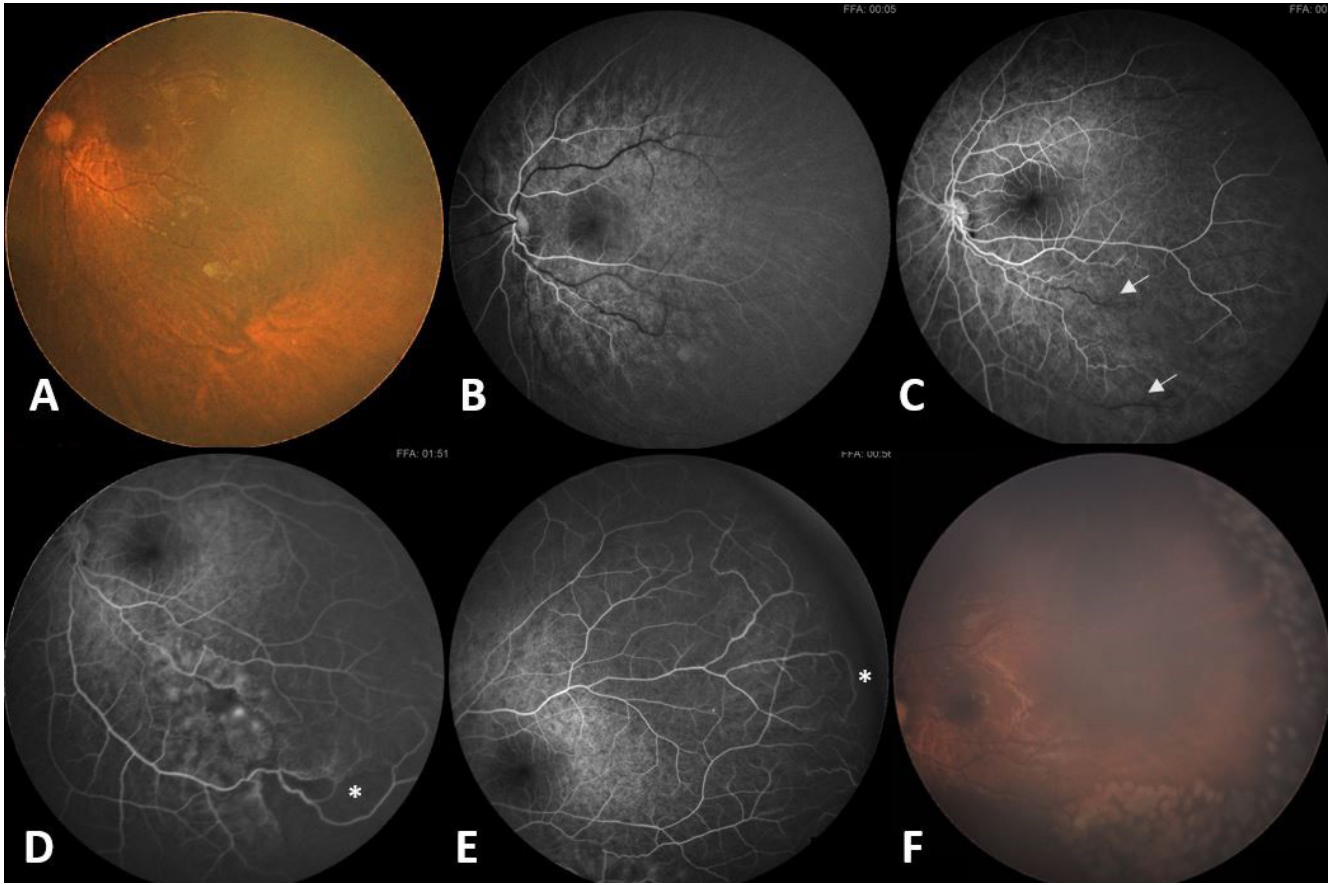
Tartışma

NF1 ilişkili sistemik vasküler oklüzyonlar aortik, serebral, renal, çölyak ve mezenterik damarlarda bildirilmiştir.^{10,11} Aslında literatürde NF1 hastalarında ortaya çıkan anevrizma,



Şekil 1. Bilateral optik sinir gliomu gösteren kraniyal MRG (oklar) (A). Sağ gözde arka sineşi nedeniyle pupil dilatasyonu zayıftı ve lökokori mevcuttu (B). B-tarama ultrasonografide kapalı tünel şeklinde retina dekolmanı görüldü (C). Floresein anjiyografide sağ göz inferior periferinde daha belirgin olan diffüz sızıntı ve kapiller kayıp görüldü (D). Lensektomi ve retrolental fibrotik membranların çıkarılmasını takiben tünel içinde maküla yırtığı görüldü (ok) (E, F). Fundus ve floresein anjiyografi görüntüleri SW8000 (Suoer, Tianjin, Çin) geniş alan fundus kamerası ile elde edilmiştir

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme



Şekil 2. Sol göz fundus görüntüsünde inferotemporal venin distal kısmı boyunca hafif fibroglial proliferasyon görüldü (A). Floresein anjiyografide boya enjeksiyonundan 5 saniye sonra arteriyel dolum normaldi (B) ve boya enjeksiyonundan 20 saniye sonra inferotemporal venin distal dallarında (oklar) dolum gecikmişti (C). Kapiller non-perfüzyon alanları ve kıvrımlı kollateraller daha sonraki görüntülerde inferotemporal kadranda belirginleşti (yıldız işareti) (D). Temporal ve inferior perifer avaskülerdi ve perfüze olan ve olmayan retinayı sınırlayan arteriyovenöz anastomozlar mevcuttu (yıldız işareti) (E). Inferotemporal retinal venin traktında vasküler-avasküler alan sınırında sızıntı izlenen neovasküler yapıların eşlik ettiği kapiller non-perfüzyon alanları olduğu dikkati çekmektedir. Lazer fotokoagülasyon tedavisi sonrası sol göz fundus görüntüsü (F). Fundus ve floresein anjiyografi görüntüleri SW8000 (Suoer, Tianjin, Çin) geniş alan fundus kamerası ile elde edilmiştir

stenoz ve arteriyovenöz malformasyonları tanımlamak için “NF1 vaskülopatisi” terimi kullanılmıştır. NF1 ile ilişkili bu vasküler anormalliklerin patogenezi büyük ölçüde bilinmemektedir. Önceki hipotezlerde, damar duvarları içinde hücrel proliferasyondan veya nöral tümörler tarafından doğrudan kompresyon veya invazyondan kaynaklanabileceği öne sürülmüştür.¹⁰ Ancak, nöral tümörler ile ilgili hipotez klinik bulgularla iyi bir korelasyon göstermemektedir. Histolojik bulgular sıklıkla bu gibi olgularda intima kalınlaşması ağırlıklı fibromusküler displaziye işaret etmektedir.¹¹

Son raporlara göre, NF1 olgularının üçte birinde retinal mikrovasküler bozukluklar saptanmıştır.^{2,3,4} Farklı yazarlar tarafından basit kıvrımlardan daha karmaşık tırbuşon ve moyamoya benzeri konfigürasyonlara kadar değişen çok çeşitli vasküler anormallikler gösterilmiştir.^{2,3,4} Önceki çalışmalarda bu lezyonlar konjenital ve stabil olarak tanımlanırken,² yakın zamanda yapılan çalışmalar yıllar içinde farklılık gösteren dinamik değişikliklerden bahsetmektedir.³ Bununla birlikte, bu mikrovasküler lezyonların klinik önemi, NF1 hastalığının olası bir belirtici olması dışında bilinmemektedir.

Diğer taraftan bu hastalarda nadiren de olsa retinal vasküler oklüziv hastalıklar görülebilir ve klinik sonuçlara yol açabilir. Literatür taraması ile ulaşılan NF1 hastalarında farklı vasküler tutulum tiplerinin bildirildiği olgu sunumları Tablo 1’de özetlenmiştir. Bu olguların üçü majör ve periferik damar oklüzyonuna bağlı diffüz tutulum ile başvurmuş ve daha sonra sekel evresinde tanı almıştır.^{5,6,7} Hastaların hepsinde retinal damarlarda diffüz kılınlanma, arteriyovenöz malformasyonlar, avasküler periferik retina ve sekonder fibroglial proliferasyon mevcuttu. Bir olguda izole maküler arter tutulumu görülürken periferik tutulum yoktu.⁹ Ayrıca neovasküler glokomun eşlik ettiği komplike periferik retina iskemisi olan iki hasta bildirilmiştir.^{12,13} Diğer örnekler arasında NF1 seyri sırasında santral retinal arter ve oftalmik arter oklüzyonu gelişen hastalar sayılabilir.^{14,15}

NF1 vaskülopatisi ile ilgili önceki raporların çoğunda, primer patoloji olarak arteriyel sistem tıkanıklıkları bildirilmiş olsa da bildiğimiz kadarıyla, daha önce sadece bir olguda retina ven dal oklüzyonu bildirilmiştir.⁸ Bu NF1 dışında sistemik patolojisi olmayan 64 yaşındaki kadın hasta, süperotemporal ven

Tablo 1. NF1 ile ilişkili retinal vasküler oklüzyon olgularının literatür taraması

Yazar ^{ref}	Yıl	Yaş (yıl)	Klinik Bulgular	Lateralite	Vasküler oklüzyon tipi
Moadel ve ark. ⁵	1994	4	Ekzodeviasyon	Tek taraflı	Periferik retinal iskemi
Thölen ve ark. ⁶	1998	20	Rutin muayene	Tek taraflı	Periferik retinal iskemi ve RADO
Saatci ve ark. ¹⁴	1998	15	Ani ağrısız görme kaybı	Tek taraflı	Oftalmik arter tıkanıklığı
Mori ve ark. ⁸	2001	64	Yavaş gelişen görme kaybı	Tek taraflı	RADO
Kadoi ve ark. ⁷	2003	23	Çocukluktan beri az görme	Tek taraflı	Periferik retinal iskemi
Lecleire-Collet ve ark. ⁹	2006	26	Ani ağrısız görme kaybı	Tek taraflı	Maküler arteriyoller oklüzyon
Elgi ve ark. ¹²	2010	12	Ağrı ve az görme	Tek taraflı	Periferik retinal iskemi, NVG
Pichi ve ark. ¹³	2013	13	Ağrı ve az görme	Tek taraflı	Periferik retinal iskemi, NVG
Umunakwe ve ark. ¹⁵	2019	36	Ani ağrısız görme kaybı atakları	Tek taraflı	SRAO

RADO: Retinal arter dal oklüzyonu, RVDO: Retinal ven dal oklüzyonu, NVG: Neovasküler glokom, SRAO: Santral retinal arter oklüzyonu, NF1: Nörofibromatozis tip 1

oklüzyonu ve arka kutupta kapiller kayıp alanları ile başvurdu. Bu olgudan farklı olarak hastamızda venin distal dalında oklüzyon izlendi ve temporal perifer tamamen avaskülerdi. Ayrıca daha önceki raporlarda NF1 vaskülopatisinin tek taraflı olarak izlendiği vurgulanmıştır.^{5,6,7,8,9,12,14} Ancak, diğer gözdeki anjiyografik ve cerrahi bulgular, olgumuzda olasılıkla bilateral tutulum olduğunu düşündürdü. FA'da her iki gözde izlenen vasküler anomaliler ve iskemi, sağ gözdeki RD'nin sadece standart travmatik regmatojen olmadığını, aynı zamanda traksiyonel olabileceğini düşündürdü. Sonuç olarak, cerrahi müdahale bir tedavi seçeneği olarak kabul edildi. Operasyon sırasında tespit edilen maküla yırtığına ek olarak izlenen avasküler iskemik periferik retina, travma sonrası zaten iskemik olan retinada regmatojen RD gelişmiş olabileceğini düşündürdü. Bu bulgular kapalı huni RD ve ileri PVR'li bir hastada kafa karıştırıcı olabilse de NF1 vaskülopatisinde tek taraflı tutulumun bir kural olmadığını ve her iki gözün de titizlikle araştırılması gerektiğini gösterebilir. Retinası normale yakın olan bir hastada böyle belirgin bir vaskülopatinin saptanması da dikkat çekicidir ve NF1 hastalarında rutin FA'nın önemini vurgulamaktadır.

Diğer bir konu ise hastamızın çok daha genç olması ve bilateral optik sinir gliomu olmasıdır. Eğer bu bir santral retinal vasküler oklüzyon olsaydı tümörün doğrudan baskısının oluşturabileceği vasküler bozukluklar ile ilişkili bir tablo olduğu iddia edilebilirdi. Ancak, periferik retinal damarların oklüzyonu göz önüne alındığında, bu pek olası görünmemektedir. Altta yatan patogenezin önceki olgularla benzer olduğuna ve olasılıkla mitojenik sinyal iletiminin negatif bir düzenleyicisi olan NF1 gen ürünü nörofibromini eksprese eden düz kas ve endotel hücreleri arasındaki sinyal iletimi bozukluğu nedeniyle vasküler düz kas hücresi proliferasyonuna bağlı olduğuna inanıyoruz.

Sonuç olarak, NF1 hem arteriyel hem de venöz sistemi etkileyen, farklı şekillerde ortaya çıkabilen retinal vasküler oklüzyonlara neden olabilir. Bulgular hafif, küçük venüllerle sınırlı veya periferik yerleşimli olabilir ve bizim olgumuzda olduğu gibi özellikle küçük yaşta kolayca fark edilmeyebilir. Bu nedenle tüm NF1 hastalarında ayrıntılı fundus muayenesi ve FA yapılmasını öneriyoruz. Ayrıca NF1 vaskülopatisi genç

hastalarda retinal vasküler oklüzyon hastalığının olası nedenleri arasında kabul edilmelidir.

Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

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

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ş.Ö., E.Ö.Z., Konsept: E.Ö.Z., Ş.Ö., Dizayn: E.Ö.Z., Ş.Ö., Veri Toplama veya İşleme: E.Ö.Z., Analiz veya Yorumlama: E.Ö.Z., Ş.Ö., Literatür Arama: E.Ö.Z., Ş.Ö., Yazan: E.Ö.Z., Ş.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Kinori M, Hodgson N, Zeid JL. Ophthalmic manifestations in neurofibromatosis type 1. *Surv Ophthalmol.* 2018;63:518-533.
- Muci-Mendoza R, Ramella M, Fuenmayor-Rivera D. Corkscrew retinal vessels in neurofibromatosis type 1: report of 12 cases. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:282-284.
- Moramarcio A, Miraglia E, Mallone F, Roberti V, Iacovino C, Bruscolini A, Giustolisi R, Giustini S. Retinal microvascular abnormalities in neurofibromatosis type 1. *Br J Ophthalmol.* 2019;103:1590-1594.
- Touzé R, Abitbol MM, Bremond-Gignac D, Robert MP. Retinal vascular abnormalities in children with neurofibromatosis type 1. *Retina.* 2021;41:2589-2595.
- Moadel K, Yannuzzi LA, Ho AC, Ursekar A. Retinal vascular occlusive disease in a child with neurofibromatosis. *Arch Ophthalmol.* 1994;112:1021-1023.
- Thölen AM, Messmer EP, Landau K. Peripheral retinal vascular occlusive disorder in a young patient with neurofibromatosis 1. *Retina.* 1998;18:184-186.
- Kadoi C, Nagaki Y, Hayasaka S. Unilateral peripheral retinal vascular occlusion in a young Japanese woman with neurofibromatosis-1. *Retina.* 2003;23:541-543.
- Mori F, Kawai M, Sato E, Igarishi S, Hikichi T, Yoshida A. Branch retinal vein occlusion in a Japanese patient with neurofibromatosis 1. *Jpn J Ophthalmol.* 2001;45:634-635.
- Lecleire-Collet A, Cohen SY, Vignal C, Gaudric A, Quentel G. Retinal ischaemia in type 1 neurofibromatosis. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:117.

10. Oderich GS, Sullivan TM, Bower TC, Gloviczki P, Miller DV, Babovic-Vuksanovic D, Macedo TA, Stanson A. Vascular abnormalities in patients with neurofibromatosis syndrome type I: clinical spectrum, management, and results. *J Vasc Surg.* 2007;46:475-484.
11. Hamilton SJ, Friedman JM. Insights into the pathogenesis of neurofibromatosis 1 vasculopathy. *Clin Genet.* 2000;58:341-344.
12. Elgi U, Berker N, Teke MY, Simsek T, Ozdal P. Unusual association of peripheral retinal ischemia-induced neovascular glaucoma and neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2010;47:1-3.
13. Pichi F, Morara M, Lembo A, Ciardella AP, Meduri A, Nucci P. Neovascular glaucoma induced by peripheral retinal ischemia in neurofibromatosis type 1: management and imaging features. *Case Rep Ophthalmol.* 2013;4:69-73.
14. Saatci AO, Saylam GS, Yasti ZO, Söylev M, Saatci I, Kavukçu S, Memişoğlu B. Neurofibromatosis type I and unilateral ophthalmic artery occlusion. *Ophthalmic Genet.* 1998;19:87-91.
15. Umunakwe OC, Zhang W, Chen X, Grewal DS, Gospe SM 3rd. Neurofibromatosis Type 1 Vasculopathy Presenting as Impending Central Retinal Artery Occlusion. *J Neuroophthalmol.* 2019;39:234-236.