



Nörofibromatozis Tip 1 Olgularında Koroid Nodüllerinin Multimodal Görüntüleme Özellikleri ve Tanı Değeri

Multimodal Imaging Characteristics and Diagnostic Value of Choroidal Nodules in Patients with Neurofibromatosis Type 1

✉ Nargiz Ahmadova*, ✉ Mustafa Kayabaşı**, ✉ Seher Köksaldı**, ✉ Eda Hüamaz*, ✉ Ali Osman Saatci*

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Muş Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Muş, Türkiye

Öz

Amaç: Yasunari nodülleri nörofibromatozis tip 1 (NF-1) tanılı hastalarda görülen sınırları göreceli düzensiz kubbe, plakoid veya yama şeklinde olan koroidal lezyonlardır. Bu çalışmada Yasunari nodüllerinin multimodal görüntüleme özellikleri ve NF-1 tanısındaki önemi irdelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2022 ve Aralık 2023 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda muayene edilen NF-1 tanılı hastaların tıbbi kayıtları ve kaydedilmiş optik koherens tomografi (OKT), artırılmış derinlik görüntüleme OKT, kızılötesi reflektans (KR) görüntüleme, OKT anjiyografi ve renkli fundus görüntüleri retrospektif olarak incelenerek Yasunari nodülleri varlığı kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplam 27 hastanın 54 gözü dahil edilmiştir. KR görüntülemesinde 52 gözde (%96,3) en az bir adet koroid nodülü saptanmıştır. Yeterli kalitede OKT anjiyografi görüntüleri mevcut olan 43 gözden (%79,6) 31'inde (%72,1) koroid nodülleri, koryokapillaris kesitinde akım defekti gösteren alanlar olarak izlenmiştir. İncelemeye dahil edilen 54 gözden 2'sinde (%3,7) Lisch nodülleri izlenirken koroid nodülleri izlenmemiştir. On altı gözde (%29,6) ise koroid nodüllerinin varlığına rağmen Lisch nodülleri saptanmamıştır. Geriye kalan 36 gözde (%66,7) ise hem Lisch nodüllerinin, hem de koroid nodüllerinin varlığı saptanmıştır.

Sonuç: Yasunari nodülleri NF-1 olgularında sık izlenmekte ve multimodal görüntüleme teknikleriyle ve özellikle KR görüntüleme ile kolaylıkla saptanabilmektedir. Lisch nodüllerinin ortaya çıkmasından önce koroid nodüllerinin görülebilmesi, Yasunari nodüllerinin NF-1 tanısındaki önemini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Koroid nodülleri, kızılötesi reflektans görüntüleme, multimodal görüntüleme, nörofibromatozis tip 1, Yasunari nodülleri

Abstract

Objectives: Yasunari nodules are choroidal lesions observed in patients diagnosed with neurofibromatosis type 1 (NF-1) and characterized by relatively irregular dome-shaped, plaque-like, or patchy boundaries. The present study examines the multimodal imaging characteristics of Yasunari nodules and their value in the diagnosis of NF-1.

Materials and Methods: Medical records including optical coherence tomography (OCT), enhanced depth imaging OCT, infrared reflectance (IR) imaging, OCT angiography, and color fundus images of NF-1 patients who were examined at the Department of Ophthalmology in Dokuz Eylül University Faculty of Medicine between January 2022 and December 2023 were retrospectively reviewed for the presence of Yasunari nodules.

Results: A total of 54 eyes of 27 patients were included in the study. At least one choroidal nodule was detected on IR imaging in 52 eyes (96.3%). In 31 (72.1%) of the 43 eyes (79.6%) with available high-quality OCT angiography images, choroidal nodules were observed as areas showing a flow deficit in the choriocapillaris layer. Of the total 54 eyes included, Lisch nodules without choroidal nodules were observed in 2 eyes (3.7%). In 16 eyes (29.6%), Lisch nodules were not detected despite the presence of choroidal nodules. Both Lisch nodules and choroidal nodules were detected in the other 36 eyes (66.7%).

Conclusion: Yasunari nodules are frequently observed in NF-1 cases and can be easily detected with multimodal imaging techniques, especially IR imaging. The ability to visualize choroidal nodules before the appearance of Lisch nodules demonstrates the importance of Yasunari nodules in the diagnosis of NF-1.

Keywords: Choroidal nodules, infrared imaging, multimodal imaging, neurofibromatosis type 1, Yasunari nodules

Cite this article as: Ahmadova N, Kayabaşı M, Köksaldı S, Hüamaz E, Saatci AO. Multimodal Imaging Characteristics and Diagnostic Value of Choroidal Nodules in Patients with Neurofibromatosis Type 1. Turk J Ophthalmol 2024;54:140-148

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ali Osman Saatci, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-posta: osman.saatci@deu.edu.tr ORCID-ID: orcid.org/0000-0001-6848-7239
Geliş Tarihi/Received: 11.03.2024 Kabul Tarihi/Accepted: 09.05.2024

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2024.48017

©Telif Hakkı 2024 Türk Oftalmoloji Derneği / Türk Oftalmoloji Dergisi. Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 Uluslararası (CC BY-NC-ND 4.0) lisansı altında lisanslanmıştır.



(psödoartroz, sfenoid kanat hipoplazisi) gibi çeşitli bulgularla karakterize olan NF-1'de göz tutulumu da sık görülmektedir.^{3,4,5}

Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından belirlenen NF-1 tanı kriterleri arasında oftalmolojik bulgular olarak iriste iki veya daha fazla sayıda Lisch nodülü varlığı ve optik sinir gliomu yer almaktadır.⁶ 2021 yılında Legius ve ark.⁷ tarafından, optik koherens tomografi (OKT) veya kızılötesi reflektans (KR) görüntüleme "parlak, yama şeklinde nodüller" olarak tanımlanan en az iki adet koroidal anomali varlığının da NF-1 için bir tanı kriteri olarak kullanılması önerilmiştir. Koroid düzeyindeki bu lezyonlar, hamartomatöz nodüller olup "Yasunari nodülleri" olarak da tanımlanmaktadır.⁸ NF-1 olgularında görülme sıklığı %28 ile %100 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir.^{8,9,10,11}

Bu çalışmada, NF-1 hastalarında koroid nodüllerinin görülme sıklığının, multimodal görüntüleme özelliklerinin ve NF-1 tanısındaki yerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışma Helsinki Bildirgesi ilkeleri çerçevesinde gerçekleştirildi ve Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul tarafından onaylandı (onay numarası: 2023/10-01, tarih: 29.03.2023). Ocak 2022 ve Aralık 2023 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda muayene edilen, Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından belirlenen NF-1 tanı kriterlerinden⁶ en az iki tanesine sahip olan hastaların tıbbi kayıtları ve kaydedilmiş OKT, artırılmış derinlik görüntüleme OKT (ADG-OKT), KR, OKT anjiyografi (OKT-A) ve renkli fundus görüntüleri retrospektif olarak incelendi. Arka segment görüntülemesini engelleyebilecek optik ortam opasitesi olan, NF-1 dışında ek sistemik veya oküler hastalığı olan, sistemik ilaç kullanımı öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara ön ve arka segment değerlendirmesini içeren kapsamlı oftalmolojik muayene yapıldı. Spektral-domain OKT görüntüleri (fovea merkezli, 7 mm'lik, ART: 9 olacak şekilde, 30 derece lens ile radyal B-tarama kesitleri), ADG-OKT görüntüleri (foveadan geçen 9 mm'lik horizontal kesitler) ve KR görüntüleri (fovea merkezli 55 derecelik alan) Heidelberg Spectralis (Heidelberg Mühendislik, Heidelberg, Almanya) cihazı kullanılarak standart bir protokol ile elde edildi. Fovea ve/veya optik disk merkezli 12x12 mm'lik alanı içeren OKT-A görüntüleri DRI OCT Triton (TOPCON, Tokyo, Japonya) cihazı ile; optik disk ve makülayı içerecek şekilde çekilen santral 45 derecelik renkli fundus görüntüleri ise VISUCAM 500 (Carl Zeiss Meditec, Jena, Almanya) veya DRI OCT Triton cihazı kullanılarak elde edildi. Her hasta için yaş, cinsiyet, deride sütlü kahve lekelerinin varlığı ve kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları; her göz için santral maküla kalınlığı (SMK) ve Lisch nodülü, göz kapağında pleksiform nörofibrom, optik gliom ve Yasunari nodüllerinin varlığı; foveadan geçen ADG-OKT görüntüleri mevcut olan gözler için subfoveal koroid kalınlığı (SFKK) kaydedildi.

SMK, foveadan geçen OKT görüntülerinde internal limitan membran ile Bruch' membranı arasındaki en kısa vertikal mesafenin; SFKK ise foveadan geçen ADG-OKT görüntülerinde retina pigment epitelinin (RPE) hiperreflektif dış kenarı ile koroid-sklera birleşim hattı arasındaki en kısa vertikal mesafenin cihaz yazılımı kullanılarak manuel olarak ölçülmesiyle belirlendi.

Optik gliom varlığı, kontrastlı orbita MRG'ler incelenerek değerlendirildi.

Lisch nodülleri; yarıklı lamba muayenesinde iris yüzeyi üzerinde 1-2 mm çapında sarımsı kahverengi kubbe şeklinde solid hamartomatöz lezyonlar olarak tanımlandı.¹⁰

Koroid nodülleri, KR görüntüleme sınırları nispeten düzensiz; kubbe, plakoid veya yama şeklinde; yüksek yansıtıcılık özelliği gösteren koroidal lezyonlar olarak tanımlandı.⁸ Bu nodüllerin varlığı ayrıca, kaydedilmiş görüntüleri olan hastalar için, görüntülerinin kalitesi ≥ 18 olan OKT ve görüntü kalitesi ≥ 40 olan OKT-A görüntülerinde de değerlendirildi.

Çalışmanın retrospektif olması, kullanılan verilerin ve görüntülerin hastaların kimliği hakkında bilgi vermemesi nedeniyle bilgilendirilmiş onam alınmadı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS İstatistik Programı'nın (IBM, Armonk, New York, ABD) 28. versiyonu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Verileri özetlemek için tanımlayıcı istatistikler kullanılmış, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunulmuş, nicel değişkenler ise ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya toplam 27 hastanın 54 gözü dahil edildi. Çalışma grubunun tanımlayıcı istatistikleri [Tablo 1](#)'de; detaylı demografik ve klinik karakteristikleri [Tablo 2](#)'de verilmiştir.

Hastaların 14'ü (%51,9) erkek, 13'ü (%48,1) kadındı. Hastaların ortalama yaşı $22,33 \pm 14,62$ yıl (aralık, 8-57 yıl) idi. Tüm hastalarda (%100) en az 6 adet sütlü kahve lekesi mevcuttu.

Elli dört gözden 40'ında (%74,1) yarıklı lamba muayenesinde Lisch nodülü izledi. Bir gözde (%1,9) üst göz kapağında nörofibrom varlığı kaydedildi (olgu 12, sol göz).

Kontrastlı kranial MRG, 23 hastada (%85,2) çekilmişti. On iki hastada (%52,2) hamartom; 2'şer hastada (%8,7) non-spesifik hiperintens odaklar, venöz anomali, ventrikül dilatasyonu; 1'er hastada (%4,3) internal karotid arterde incelme, ensefalomalazi, sfenoid kemik displazisi, pleksiform nörofibrom, glial tümör, Chiari tip I malformasyonu, ponsta ekspansil lezyon ve araknoid kist izlenirken; 3 hastada (%12,9) herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı.

Kontrastlı orbita MRG 14 hastada (%51,8) çekilmişti ve bu hastalardan 8'inde (%57,1) unilateral, 1 hastada (%7,1) bilateral olmak üzere toplam dokuz hastada (%33,3) optik gliom mevcuttu.

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların ve gözlerin tanımlayıcı istatistikleri	
Hasta/göz sayısı, n	27/54
Yaş, yıl	22,33±14,62 ^a
Cinsiyet, E/K	14/13 ^a
Sütlü kahve lekesi varlığı, n (%)	27 (100) ^a
Lisch nodülü varlığı, n (%)	40 (74,1) ^b
Göz kapağında nörofibrom varlığı, n (%)	1 (1,9) ^b
Optik gliom varlığı, n (%)	9 (64,3) ^c
Santral maküla kalınlığı, µm	244,31±25,17 ^b
Subfoveal koroid kalınlığı, µm	320,49±63,63 ^b
KR görüntüleme koroid nodülü varlığı, n (%)	52 (96,3) ^b
OKT-A'da koroid nodülü varlığı, n (%)	31 (72,1) ^d

^a: Hasta sayısına göre, ^b: Göz sayısına göre, ^c: Kontrastlı orbita manyetik rezonans görüntülemesi mevcut olan hasta sayısına göre, ^d: Uygun kalitede OKT-A görüntüleri mevcut olan göz sayısına göre, E: Erkek, K: Kadın, KR: Kızılötesi reflektans, OKT-A: Optik koherens tomografi anjiyografi

Tablo 2. Hastaların demografik ve klinik karakteristikleri

Olgu no	Cinsiyet	Yaş (yıl)	Kraniyal MRG bulguları	Göz	Lisch nodülü	Göz kapağında nörofibrom	Optik gliom	SMK (µm)	SFKK (µm)	KR'de koroid nodülü	OKT-A'da koroid nodülü
1	E	52	Kraniyal MRG yok	Sağ Sol	+ +	- -	- -	220 380	351 354	+ +	+ OKT-A yok
2	K	41	Patoloji yok	Sağ Sol	+ -	- -	- +	214 209	307 299	+ +	+ +
3	K	12	Hamartom	Sağ Sol	+ +	- -	+ -	268 243	347 337	+ +	- -
4	K	16	Hamartom	Sağ Sol	+ +	- -	- -	242 236	387 362	+ +	+ +
5	K	16	Hamartom	Sağ Sol	+ +	- -	+ -	237 228	373 408	+ +	+ +
6	K	13	Non-spesifik hiperintens odaklar	Sağ Sol	+ -	- -	Orbita MRG yok Orbita MRG yok	227 228	349 363	+ +	OKT-A yok OKT-A yok
7	K	14	Kraniyal MRG yok	Sağ Sol	+ +	- -	- -	232 262	345 346	+ +	+ +
8	E	10	Hamartom	Sağ Sol	- -	- -	Orbita MRG yok Orbita MRG yok	240 237	389 384	+ +	+ +
9	E	13	Hamartom İKA'da incelleme	Sağ Sol	- -	- -	+ -	232 232	359 305	+ +	+ +
10	E	57	Ensefalomalazi	Sağ Sol	+ +	- -	Orbita MRG yok Orbita MRG yok	228 221	177 139	+ +	+ +
11	E	15	Venöz anomali	Sağ Sol	+ +	- -	Orbita MRG yok Orbita MRG yok	244 250	277 356	+ +	+ +
12	E	24	Kemik displazisi Pleksiform nörofibrom	Sağ Sol	+ +	- +	Orbita MRG yok Orbita MRG yok	249 181	352 ADG-OKT yok	+ +	+ OKT-A yok
13	K	25	Patoloji yok	Sağ Sol	+ +	- -	- -	237 236	ADG-OKT yok ADG-OKT yok	+ +	- -
14	K	23	Hamartom	Sağ Sol	+ +	- -	- -	282 263	323 316	+ +	+ +

Tablo 2. Devamı											
Olgu no	Cinsiyet	Yaş (yıl)	Kraniyal MRG bulguları	Göz	Lisch nodülü	Göz kapağında nörofibrom	Optik gliom	SMK (µm)	SFKK (µm)	KR'de koroid nodülü	OKT-A'da koroid nodülü
15	E	48	Ventrikül dilatasyonu	Sağ Sol	+ +	- -	Orbita MRG yok Orbita MRG yok	237 238	254 224	+ +	+ +
16	E	19	Hamartom Glial tümör	Sağ Sol	- +	- -	+ -	235 244	302 300	+ +	+ +
17	K	18	Hamartom Chiari tip I anomalisi	Sağ Sol	+ +	- -	Orbita MRG yok Orbita MRG yok	262 255	ADG-OKT yok ADG-OKT yok	+ +	- -
18	K	11	Hamartom Ventrikül dilatasyonu	Sağ Sol	+ +	- -	+ -	249 256	337 313	+ +	+ +
19	E	17	Venöz anomali	Sağ Sol	+ +	- -	+ -	248 249	330 316	+ +	OKT-A yok OKT-A yok
20	K	47	Kraniyal MRG yok	Sağ Sol	- +	- -	Orbita MRG yok Orbita MRG yok	240 250	206 167	+ +	OKT-A yok OKT-A yok
21	E	19	Hamartom	Sağ Sol	- -	- -	Orbita MRG yok Orbita MRG yok	253 268	307 271	+ +	+ +
22	K	40	Kraniyal MRG yok	Sağ Sol	- -	- -	Orbita MRG yok Orbita MRG yok	251 258	284 275	+ +	+ +
23	K	12	Ponsta ekspansil lezyon	Sağ Sol	- +	- -	- +	223 223	324 317	+ +	- -
24	E	11	Non-spesifik hiperintens odaklar	Sağ Sol	+ +	- -	Orbita MRG yok Orbita MRG yok	244 254	359 360	- -	- -
25	E	10	Patoloji yok	Sağ Sol	+ +	- -	Orbita MRG yok Orbita MRG yok	245 264	ADG-OKT yok ADG-OKT yok	+ +	OKT-A yok OKT-A yok
26	E	12	Hamartom Araknoid kist	Sağ Sol	+ +	- -	+ +	253 248	426 469	+ +	- +
27	E	8	Hamartom	Sağ Sol	- +	- -	Orbita MRG yok Orbita MRG yok	238 250	302 313	+ +	OKT-A yok OKT-A yok

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, SMK: Santral maküla kalınlığı, SFKK: Subfoveal koroid kalınlığı, KR: Kızılötesi reflektans, OKT-A: Optik koherens tomografi anjiyografi, İKA: İnternal karotid arter, ADG-OKT: Artırılmış derinlik görüntüleme optik koherens tomografi

Tüm gözler için ortalama SMK $244,31 \pm 25,17$ µm (aralık, 181-380 µm) iken, foveadan geçen ADG-OKT görüntüleri mevcut olan 47 göz için ortalama SFKK $320,49 \pm 63,63$ µm (aralık, 139-469 µm) idi.

KR görüntülemesinde 52 gözde (%96,3) en az bir adet koroid nodülü mevcuttu. On bir yaşında bir pediatrik olguda (%3,7) bilateral Lisch nodülü mevcut iken, koroid nodülü her iki gözde de izlenmedi (olgu 11). Kırk üç göz (%79,6) için, yeterli kalitede OKT-A görüntüleri mevcuttu. Bu gözlerin 31'inde (%72,1) koroid nodülleri, koryokapillaris kesitinde düşük yansıtıcılık gösteren alanlar olarak izlenmekteydi.

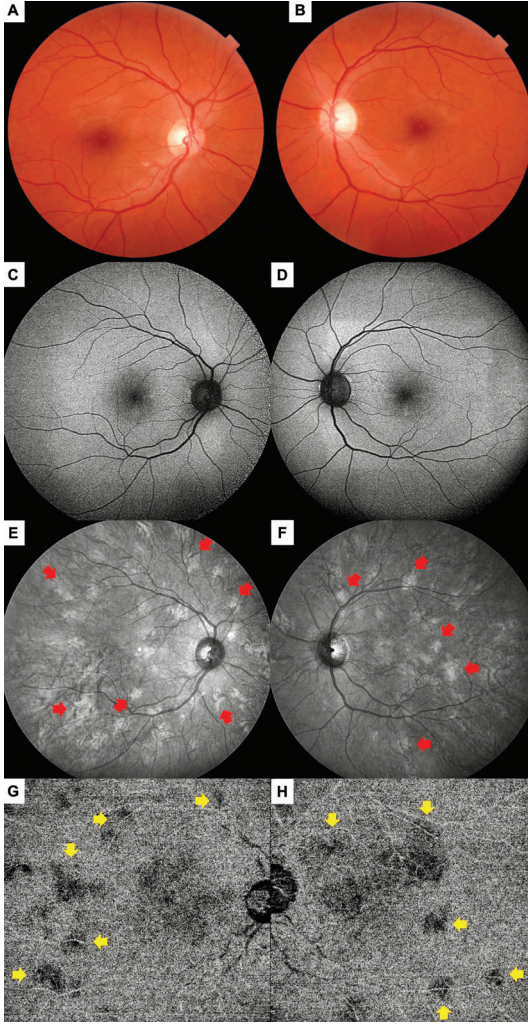
İncelemeye dahil edilen 54 gözden 2'sinde (%3,7) Lisch nodülleri izlenirken koroid nodülleri izlenmedi. On altı gözde (%29,6) ise koroid nodüllerinin varlığına rağmen Lisch nodülleri

bulunmamaktaydı. Geriye kalan 36 gözde (%66,7) ise hem Lisch nodüllerinin, hem de koroid nodüllerinin varlığı saptandı.

Olgu 2'nin multimodal görüntülemeleri [Şekil 1](#) ve [Şekil 2](#)'de, olgu 18'in multimodal görüntülemeleri [Şekil 3](#) ve [Şekil 4](#)'te örnek olarak verilmiştir.

Tartışma

Histopatolojik çalışmalar, NF-1 olgularında izlenen koroid nodüllerinin hamartomatöz karakterde olduğu; aksonların çevresinde halka şeklinde bir formasyon oluşturacak şekilde proliferen olan Schwann hücrelerinden oluşan, nöral krest kökenli melanosit ve ganglion hücrelerini de içerebilen ovoid cisimlerden meydana geldiğini ortaya çıkarmıştır.^{1,12,13} Bu nodüllerin, koroidal kan akımını etkileyerek, koryokapillaris



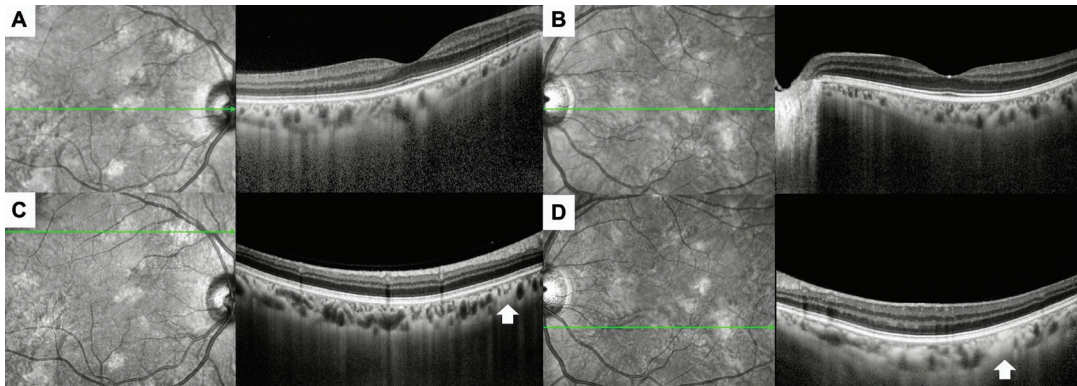
Şekil 1. Kırk bir yaşında kadın hastanın (olgu 2) renkli fundus görüntülerinde (A ve B) ve fundus otofloresans görüntülemesinde her iki gözde (C ve D) herhangi bir patolojik bulgu izlenmezken; kızılötesi reflektans görüntülemesinde (E ve F) arka kutupta yaygın olarak dağılan, yama şeklinde, yüksek yansıtıcılık özelliği gösteren koroid nodülleri (kırmızı oklar) ve bu alanlarda optik koherens tomografi anjiyografisinin koryokapillaris düzeyinde (G ve H) akım defekti (sarı oklar) izlenmekte

kompresyon ve incelemeye yol açarak koroidal ve retinal incelme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{14,15} Ayrıca bu lezyonlar, kutanöz nörofibromlarla ve ıriste izlenen Lisch nodülleri ile yapısal benzerlik göstermektedir.¹⁶

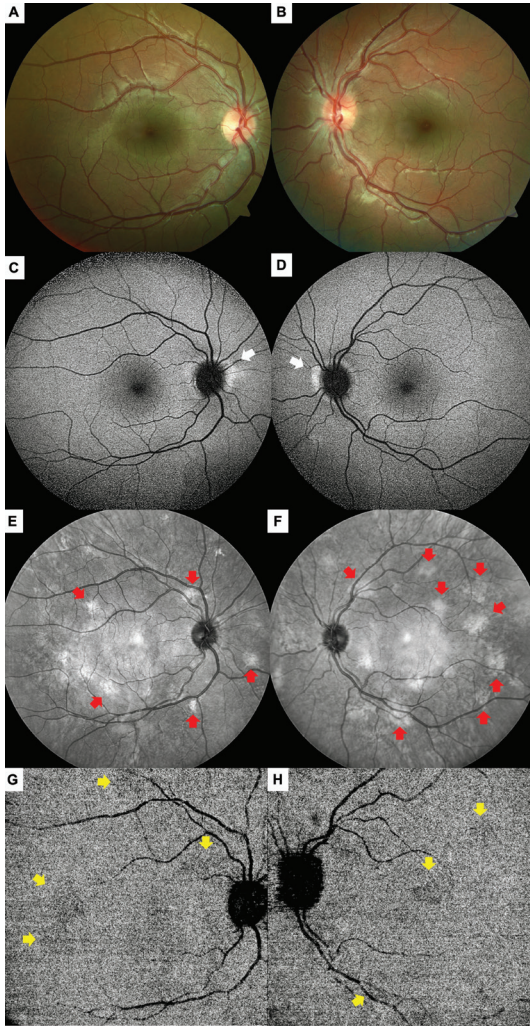
KR görüntüleme, kullandığı yüksek dalga boyuna sahip ışığın katkısıyla, RPE dış kısmında kalan oküler yapıları değerlendirmek için uygun bir görüntüleme yöntemi olup, koroid düzeyindeki değişikliklerin saptanmasında faydalıdır.¹⁵ NF-1 olgularındaki koroid nodülleri, fundoskopik muayenede, fundus otofloresans görüntülemesinde ve floresein anjiyografide herhangi bir bulgu vermese de, KR görüntülemesinde parlak, yama şeklinde alanlar olarak; indosiyanın yeşili anjiyografinin erken fazlarında ise hiposiyanesan, yama şeklinde alanlar olarak kendini göstermektedir.^{8,13} Ayrıca, KR görüntülemelerde izlenen parlak, yama şeklindeki alanların OKT-A'nın derin koroid segmentinde yüksek akımlı alanlar olarak izlendiği bildirilmiştir.¹⁷ Bizim çalışmamızda ise yeterli kalitede OKT-A görüntüleri olan 43 gözden 31'inde (%72,1) koroid nodülleri, koryokapillaris kesitinde akım defekti gösteren alanlar olarak izlenmekteydi. Bu nodüllerin genellikle fundoskopik muayenede izlenmediği kabul edilse de literatürde pigmentasyon derecelerinin değişkenlik gösterebileceği, buna bağlı olarak olguların bir kısmında fundusta hiperpigmente alanlar olarak saptanabileceği de belirtilmiştir.^{11,13}

Literatürde NF-1 olgularındaki koroid nodüllerini KR görüntüleme yardımıyla inceleyen çalışmalar [Tablo 3](#)'te özetlenmiştir.^{8,11,13,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32}

NF-1 olgularında %100'e varan oranlarda saptanabilen koroid anormalliklerinin, klasik olarak hastalığın en sık izlenen bulguları olarak kabul edilebilen sütlü kahve lekelerinden (%98) ve Lisch nodüllerinden (%41-68) çok daha sık olduğu ve aslında NF-1'in en sık bulgusu olabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur.^{13,33} Deri bulgularına ve Lisch nodüllerine benzer şekilde ilerleyen yaş ile birlikte daha sık izlenen koroid bulguları; Lisch nodüllerine göre daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır. Pediyatrik olgularda koroid bulgularının ve Lisch nodüllerinin sıklığı sırasıyla %64-95 ve %41-52 olarak bildirilmiştir.^{19,28} Ayrıca, NF-1 olgularının %14-37'sinde koroid bulguları olup Lisch nodülü izlenmezken; %2,5-16'sında koroid bulguları



Şekil 2. Olgu 2'ye ait foveadan geçen artırılmış derinlik görüntüleme optik koherens tomografi kesitlerinde (A ve B) herhangi bir patoloji izlenmezken, kızılötesi reflektans görüntülemelerdeki yüksek yansıtıcılık özelliği gösteren alanlardan geçen kesitlerde (C ve D) çevresinde geniş kalibrede koroid damarları ile birlikte, komşu koroid vasküler yapılarında nispeten kompresyona yol açan, yüksek yansıtıcılık özelliği gösteren koroid nodülleri (beyaz oklar) görüntülenmekte



Şekil 3. On bir yaş kadın hastanın (olgu 18) renkli fundus görüntülerinde (A ve B) herhangi bir patolojik bulgu izlenmezken; fundus otofloresans görüntülemeye her iki gözde (C ve D) optik disk nazalinde hiperotofloresans gösteren alanlar (beyaz oklar) mevcut. Kızılötesi reflektans görüntülemeye (E ve F) arka kutupta yaygın olarak dağılan, yama şeklinde, yüksek yansıtıcılık özelliği gösteren koroid nodülleri (kırmızı oklar); optik koherens tomografi anjiyografinin koryokapillaris düzeyinde (G ve H) akım defekti gösteren alanlar (sarı oklar) olarak izlenmekte

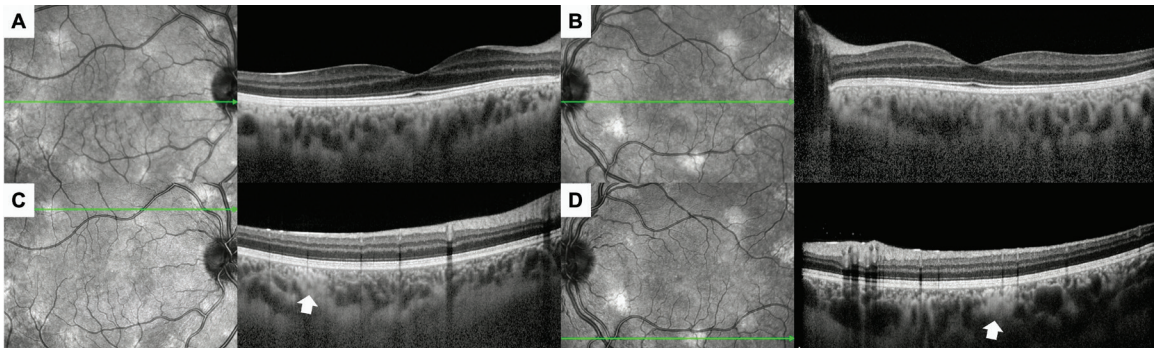
olmaksızın Lisch nodüllerinin izlendiği raporlanmıştır.^{28,31,33} Bizim serimizde tüm gözlerin %29,6'sında Lisch nodülü olmadan koroid nodülleri izlenirken, sadece Lisch nodülü izlenen gözlerin oranı %3,7 idi.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın başlıca kısıtlılıkları; retrospektif ve tek merkezli olması ile göreceli olarak hasta sayısının az olmasıdır. Ayrıca çalışmamızda hastaların fonksiyonel durumunu belirtebilecek görme keskinliği, görme alanı gibi değerlendirmelere yer verilmemiştir. Ancak bunun sebebi, literatürde NF olgularında izlenen koroid nodüllerini irdeleyen yayınların büyük çoğunluğunda, bu bulguların asemptomatik olduğunun ve fonksiyonel sorunlara yol açmadığının belirtilmesidir. Ek olarak çalışmamızda OKT-A görüntüleri, koroid nodüllerinin varlığının değerlendirilebilmesi amacıyla kaydedildiği için, mümkün olan en geniş alanı değerlendirebilmek adına 12x12 mm'lik alanda elde edilmiştir. Kullandığımız OKT-A cihazının özellikleri gereği 12x12 mm'lik görüntülerden vasküler dansite, foveal avasküler zon gibi niceliksel parametreler hakkında veri elde edilememiştir. Koroid nodüllerinin, özellikle koryokapillaris düzeyinde vasküler alterasyonlara yol açabildiği düşünüldüğünde, bu durum da kısıtlılıklar arasında sayılabilir.

Sonuç

Oftalmolojik bulgulara yol açabilmesi nedeniyle NF-1 olguları gerek poliklinik başvuruları gerekse diğer branşlar tarafından konsültasyon yoluyla oftalmoloji kliniklerine sıkça başvurmakta veya yönlendirilmektedirler. Bu nedenle oftalmologlar açısından NF-1'in göz bulgularının tanınması önem arz etmektedir. Biyomikroskopik muayene ile Lisch nodüllerinin varlığı değerlendirilebilse de bizim serimizde de olduğu gibi koroid nodülleri bu olgularda çok daha sık izlenebilmekte ve invaziv olmayan ve hızlı uygulanabilen bir yöntem olan KR görüntüleme yardımıyla kolaylıkla saptanabilmektedir. Lisch nodülleri ortaya çıkmadan önce koroid nodüllerinin mevcut olması erken tanı açısından bu olgularda fayda sağlayabilir.



Şekil 4. Olgu 18'e ait foveadan geçen artırılmış derinlik görüntüleme optik koherens tomografi kesitlerinde (A ve B) herhangi bir patoloji izlenmezken, kızılötesi reflektans görüntülemelerdeki yüksek yansıtıcılık özelliği gösteren alanlardan geçen kesitlerde (C ve D) koroid nodülleri, çevresinde geniş kalibrede koroid damarları ile birlikte, komşu koroid vasküler yapılarında nispeten kompresyona yol açan, yüksek yansıtıcılık özelliği gösteren lezyonlar (beyaz oklar) olarak görüntülenmekte

Tablo 3. Nörofibromatozis tip 1 olgularında kızılötesi reflektans görüntüleme ile koroid nodülleri varlığını değerlendiren çalışmalar

Yazar (literatür)	Hasta/göz sayısı, n	Yaş ortalama ± SS	KN varlığı, n (%)	Yorum
Yasunari ve ark. ⁸	17 hasta	29,2±18,0	17 (%100)	- Kızılötesi fundus muayenesinde görülen parlak yamalı bölgeler ve indosiyenin yeşili anjiyogramda bu alanlara karşılık gelen hipofloresan alanlar, muhtemelen koroid kökenlidir. - Bu anormalliklerin oldukça sık görülmesi, koroid dokusunun NF-1 olgularında en sık etkilenen yapılardan biri olduğunu düşündürmektedir.
Arigon ve ark. ¹¹	211 hasta	32,0±14,0	61 (%28,9)	- KN, hamartomatöz karakterde olup Lisch nodüllerine benzer şekilde yaş ile görülme sıklığı artmaktadır. - KN, Lisch nodüllerinden sonra NF-1 olgularında en sık izlenen oftalmolojik bulgudur. - KN'nin saptanmasında en etkili yöntem kırmızıdan yoksun görüntülemidir. - KN, oftalmoskopik değerlendirmede hipopigmente veya hiperpigmente, floresein anjiyografide hipofloresan veya hiperfloresan özellik gösterebilmektedir.
Moramarco ve ark. ¹³	249 hasta	33,0±17,1	238 (%95,6)	- KN'lerin yerleşimine uyan alanlarda fundoskopik bakıda hiperpigmentasyon izlenebilmektedir. - Bu alanlar genellikle, vasküler arkadlar arasında kalan alandaki koroid dokusunun kalın olmasından ve melanosit ve nöral hücreler açısından zengin yapıda olmasından dolayı arka kutupta yerleşme eğilimindedir.
Abdolrahimzadeh ve ark. ¹⁸	19 hasta	42,8±14,3	17 (%89,4)	- NF-1 olgularında kubbe şeklinde veya plakoid görünümde KN izlenebilmektedir. - Bu lezyonlar koroid kalınlığında ve morfolojisinde değişikliklere yol açmaktadır.
Vagge ve ark. ¹⁹	78 hasta	8,1±3,5	54 (%69,2)	- NF-1 tanılı çocuklarda KN'leri çok sık izlenmektedir. - KR görüntüleme, KN'lerinin parlak yamalı alanlar olarak görüntülenmesini sağlamakta ve tanisal özellik göstermektedir.
Cassiman ve ark. ²⁰	34 hasta	22,0	23 (%68)	- Konfokal lazer tarayıcı oftalmoskop ile KN kolaylıkla saptanabilmektedir. - KN'nin görülme sıklığı ve sayısı, NF-1'in farklı genotipik alt tiplerine göre değişiklik gösterebilmektedir ve Legius sendromu ile ayırıcı tanıda fayda sağlamaktadır. - Özellikle erken yaşta olup klinik tablonun henüz tam olarak oluşmadığı olgularda KN varlığının saptanması tanı için yardımcıdır.
Chilibeck ve ark. ²¹	74 hasta	Belirtilmemiş	56 (%75,7)*	- KR görüntüleme ile tespit edilen KN'ler NF-1'de yaygındır ve erken yaşta ortaya çıkmaktadır. - KR görüntüleme, küçük çocuklarda NF-1 tanısına yardımcı olabilecek bir görüntüleme yöntemidir.
Godinho ve ark. ²²	44 göz	16,4±7,3	28 (%63,4)	- NF-1 olgularında KN varlığı, santral sinir sistemi bulgularının varlığı ile korelasyon göstermektedir.
de Rivas ve ark. ²³	30 hasta	57,0	25 (%83,3)	- KR görüntülemeye saptanabilen KN, NF-1 olgularında Lisch nodüllerine benzer şekilde sık izlenmekte, hatta yüksek miyopik gözler hariç tutulduğundan Lisch nodüllerinden daha sık görülmektedir.
Goktas ve ark. ²⁴	19 hasta	8,6±3,2	15 (%78,9)	- NF-1 olgularında koroidal anormallikler sık görülmektedir. - Optik koherens tomografi ve KR görüntüleme ile saptanabilen koroid anormallikleri NF-1 tanısı koymak için kullanılabilir.
Viola ve ark. ²⁵	95 hasta	28,0±16,0	79 (%82)	- KR görüntülemeye parlak, yama şeklinde alanlar olarak izlenen KN, NF-1 hastalarında sık görülmektedir. - NF-1 olgularında KN'lerin saptanabilmesi için KR görüntüleme, yeni bir tanı kriteri olarak düşünülmelidir.
Makino ve ark. ²⁶	10 hasta	20,6±13,2	9 (%90)	- NF-1 olgularında koroid anormallikleri yaş ilerledikçe artmaktadır ve Lisch nodüllerinin sayısı ile koreledir.
Vagge ve ark. ²⁷	31 hasta	22,7±13,7	24 (%77,4)	- Retinal kalınlık değişiklikleri ve KN, NF-1 olgularında tanımlanan oküler belirtiler arasında yer almaktadır. - Optik koherens tomografi anjiyografi, NF-1 olgularında erken dönemde meydana gelebilen retinal ve koroidal vasküler akım değişikliklerini saptamada önemli bir tekniktir.
Moramarco ve ark. ²⁸	160 hasta	32,0±17,0	156 (%97)	- KR görüntüleme, NF-1 olgularındaki KN'leri tespit etmek için kullanılabilir in-vivo, non-invaziv, hassas ve tekrarlanabilir bir görüntüleme yöntemidir. - Koroid değişiklikleri, NF-1 için bir tanı kriteri özelliği göstermektedir.

Tablo 3. Devamı				
Yazar (literatür)	Hasta/göz sayısı, n	Yaş ortalaması ± SS	KN varlığı, n (%)	Yorum
Estrela ve ark. ²⁹	41 hasta	11,8±3,3	39 (%47,6)	- Koroid anormallikleri, optik gliomu olan NF-1 tanılı çocuklarda sık görülmektedir ancak her zaman saptanmayabilir. - Koroid anormallikleri NF-1 için bir tanı kriter olmasına rağmen, varlıkları ve büyüklükleri görsel fonksiyonlar ile ilişkili değildir.
Touzé ve ark. ³⁰	141 hasta	8,6	97 (%68,8)	- NF-1 olgularında KR görüntüleme izlenen KN'lerin sayısı ve alanı, ilerleyen yaş ile birlikte artış göstermektedir.
Flores Pimentel ve ark. ³¹	94 hasta	10,3±4,2	60 (%64)	- Pediatrik NF-1 olgularında yaş ve genetik konfirmasyondan bağımsız olarak KN, Lisch nodüllerinden daha sık izlenmektedir. - Oftalmolojik muayenenin KR görüntüleme ile kombine edilmesi, çocuklarda erken tanı için faydalı olacaktır.
Parrozzani ve ark. ³²	119 hasta	8,3±4,5	72 (%60,5)	- Koroid anormallikleri, çocuklarda NF-1 tanısı için bir tanı kriteri olarak değerlendirilebilir. - Bu bulgunun en önemli avantajı erken tanıya yardımcı olması iken, en önemli sorun bu bulgunun saptanması için hasta kooperasyonu gerektirir.
Ahmadova ve ark.	54 göz	22,3±14,6	52 (%96,3)	- NF-1 olgularında KN, Lisch nodüllerinden daha sık izlenmektedir. - KN'lerin bu olgularda Lisch nodüllerine göre daha erken yaşta ortaya çıkması, hastaların erken tanı almasını sağlayabilecektir.

SS: Standart sapma, NF-1: Nörofibromatozis tip 1, KN: Koroid nodülleri, KR: Kızılötesi reflektans

Etik

Etik Kurul Onayı: Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul tarafından onaylandı (onay numarası: 2023/10-01, tarih: 29.03.2023).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.K., S.K., A.O.S., Dizayn: M.K., E.H., Veri Toplama veya İşleme: N.A., M.K., E.H., Analiz veya Yorumlama: M.K., S.K., A.O.S., Literatür Arama: N.A., M.K., S.K., Yazan: N.A., M.K., A.O.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Abdolrahimzadeh S, Plateroti AM, Recupero SM, Lambiase A. An Update on the Ophthalmologic Features in the Phakomatoses. *J Ophthalmol*. 2016;2016:3043026.
- Ratner N, Miller SJ. A RASopathy gene commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. *Nat Rev Cancer*. 2015;15:290-301.
- Bajaj A, Li QF, Zheng Q, Pumiglia K. Loss of NF1 expression in human endothelial cells promotes autonomous proliferation and altered vascular morphogenesis. *PLoS One*. 2012;7:e49222.
- Saatci AO, Saylam GS, Yasti ZO, Söylev M, Saatci I, Kavukcu S, Memişoğlu B. Neurofibromatosis type I and unilateral ophthalmic artery occlusion. *Ophthalmic Genet*. 1998;19:87-91.
- 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.
- No authors listed. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol*. 1988;45:575-578.
- Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, Blakeley J, Babovic-Vuksanovic D, Cunha KS, Ferner R, Fisher MJ, Friedman JM, Gutmann DH, Kehrer-Sawatzki H, Korf BR, Mautner VF, Peltonen S, Rauert KA, Riccardi V, Schorry E, Stemmer-Rachamimov A, Stevenson DA, Tadini G, Ullrich NJ, Viskochil D, Wimmer K, Yohay K; International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria (I-NF-DC); Huson SM, Evans DG, Plotkin SR. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med*. 2021;23:1506-1513.
- Yasunari T, Shiraki K, Hattori H, Miki T. Frequency of choroidal abnormalities in neurofibromatosis type 1. *Lancet*. 2000;356:988-992.
- Safi A, Borruat FX. Yasunari Nodules: A New Sensitive and Specific Marker of Neurofibromatosis Type 1, Readily Detectable by Ophthalmologists. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2019;236:480-482.
- Lubs ML, Bauer MS, Formas ME, Djokic B. Lisch nodules in neurofibromatosis type 1. *N Engl J Med*. 1991;324:1264-1266.
- Arignon V, Binaghi M, Sabouret C, Zeller J, Revuz J, Soubrane G, Wolkenstein P. Usefulness of systematic ophthalmologic investigations in neurofibromatosis 1: a cross-sectional study of 211 patients. *Eur J Ophthalmol*. 2002;12:413-418.
- Kurosawa A, Kurosawa H. Ovoid bodies in choroidal neurofibromatosis. *Arch Ophthalmol*. 1982;100:1939-1941.
- Moramarcò A, Mallone F, Sacchetti M, Lucchino L, Miraglia E, Roberti V, Lambiase A, Giustini S. Hyperpigmented spots at fundus examination: a new ocular sign in Neurofibromatosis Type I. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:147.
- Cassiman C, Casteels I, Stalmans P, Legius E, Jacob J. Optical Coherence Tomography Angiography of Retinal Microvascular Changes Overlying Choroidal Nodules in Neurofibromatosis Type 1. *Case Rep Ophthalmol*. 2017;8:214-220.
- Formisano M, Lodesani M, Rullo D, Fabrizio L, Guglielmelli F, Scuderi G. Unusual case of enlarged choroidal vessels in neurofibromatosis type 1 observed with near-infrared reflectance and spectral domain optical coherence tomography. *Clin Ter*. 2021;172:507-510.
- Richetta A, Giustini S, Recupero SM, Pezza M, Carlomagno V, Amoroso G, Calvieri S. Lisch nodules of the iris in neurofibromatosis type 1. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18:342-344.
- Kumar V, Singh S. Multimodal imaging of choroidal nodules in neurofibromatosis type-1. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66:586-588.

18. Abdolrahimzadeh S, Felli L, Plateroti R, Plateroti AM, Giustini S, Calvieri S, Recupero SM. Morphologic and vasculature features of the choroid and associated choroid-retinal thickness alterations in neurofibromatosis type 1. *Br J Ophthalmol*. 2015;99:789-793.
19. Vagge A, Camicione P, Capris C, Sbrulati C, Panarello S, Calevo MG, Traverso CE, Capris P. Choroidal abnormalities in neurofibromatosis type 1 detected by near-infrared reflectance imaging in paediatric population. *Acta Ophthalmol*. 2015;93:667-671.
20. Cassiman C, Casteels I, Jacob J, Plasschaert E, Brems H, Dubron K, Keer KV, Legius E. Choroidal abnormalities in café-au-lait syndromes: a new differential diagnostic tool? *Clin Genet*. 2017;91:529-535.
21. Chilibeck CM, Shah S, Russell HC, Vincent AL. The presence and progression of choroidal neurofibromas in a predominantly pediatric population with neurofibromatosis type-1. *Ophthalmic Genet*. 2021;42:223-239.
22. Godinho G, Esteves-Leandro J, Alves G, Madeira C, Faria O, Brandão E, Magalhães A, Falcão-Reis F, Penas S. Correlation Between Ophthalmologic and Neuroradiologic Findings in Type 1 Neurofibromatosis. *J Neuroophthalmol*. 2022;42:101-107.
23. de Rivas MO, Gabás JM, Cabeza MÁT, Floría OE, Latorre RH, Moscarda EN, Clavería JA, Rivasés GP, Puyuelo JA. Choroidal Hyperreflective Nodules Detected by Infrared Reflectance Images Are a Diagnostic Criterion for Neurofibromatosis Type 1 Patients Excluding Those with High Myopia. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13:1348.
24. Goktas S, Sakarya Y, Ozcimen M, Alpfidan I, Uzun M, Sakarya R, Yarbag A. Frequency of choroidal abnormalities in pediatric patients with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2014;51:204-208.
25. Viola F, Villani E, Natacci F, Selicorni A, Melloni G, Vezzola D, Barteselli G, Mapelli C, Pirondini C, Ratiglia R. Choroidal abnormalities detected by near-infrared reflectance imaging as a new diagnostic criterion for neurofibromatosis 1. *Ophthalmology*. 2012;119:369-375.
26. Makino S, Tampo H, Arai Y, Obata H. Correlations between choroidal abnormalities, Lisch nodules, and age in patients with neurofibromatosis type 1. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:165-168.
27. Vagge A, Corazza P, Ferro Desideri L, Camicione P, Agosto G, Vagge R, Maria Grazia C, Carnevali A, Giannaccare G, Nicolò M, Traverso CE. Ocular biometric parameters changes and choroidal vascular abnormalities in patients with neurofibromatosis type 1 evaluated by OCT-A. *PLoS One*. 2021;16:e0251098.
28. Moramarco A, Giustini S, Nofroni I, Mallone F, Miraglia E, Iacovino C, Calvieri S, Lambiase A. Near-infrared imaging: an in vivo, non-invasive diagnostic tool in neurofibromatosis type 1. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256:307-311.
29. Estrela T, Truong S, Garcia A, He J, Ying GS, Devakandan K, Reginald YA, Fisher MJ, Liu GT, Ullrich NJ, Avery RA, Heidary G. The Relationship Between Choroidal Abnormalities and Visual Outcomes in Pediatric Patients With NF1-Associated Optic Pathway Gliomas. *J Neuroophthalmol*. 2024;44:5-9.
30. Touzé R, Manassero A, Bremond-Gignac D, Robert MP. Long-term follow-up of choroidal abnormalities in children with neurofibromatosis type 1. *Clin Exp Ophthalmol*. 2021;49:516-519.
31. Flores Pimentel M, Heath A, Wan MJ, Hussein R, Leahy KE, MacDonald H, Tavares E, VandenHoven C, MacNeill K, Kannu P, Parkin PC, Heon E, Reginald A, Vincent A. Prevalence of Choroidal Abnormalities and Lisch Nodules in Children Meeting Clinical and Molecular Diagnosis of Neurofibromatosis Type 1. *Transl Vis Sci Technol*. 2022;11:10.
32. Parrozzani R, Clementi M, Frizziero L, Miglionico G, Perrini P, Cavarzeran F, Kotsafti O, Comacchio E, Trevisson E, Convento E, Fusetti S, Midena E. In Vivo Detection of Choroidal Abnormalities Related to NF1: Feasibility and Comparison With Standard NIH Diagnostic Criteria in Pediatric Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:6036-6042.
33. Mallone F, Lucchino L, Giustini S, Lambiase A, Moramarco A. An update on choroidal abnormalities and retinal microvascular changes in neurofibromatosis type 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17:223.