

VASKÜLER ANOMALİLERLE SEYREDEN RETİNA HASTALIKLARI

Famlyal Eksudatif Vitreoretinopati

Familial Exudative Vitreoretinopathy

Berkant KADERLİ

ÖZ

Famlyal eksudatif vitreoretinopati (FEVR), prematür doğum hikâyesi olmayan çocuklarda görülen bilateral, kalıtsal bir periferik retinal damar hastalığıdır. Genetik olarak heterojenite gösteren FEVR, otozomal dominant, resesif veya X'e bağı olarak geçebilir. Klinik görünüm oldukça değışkenlik gösterir. Hafif olgularda sadece flöreseyn fundus anjiyografide dikkat çeken periferik retinal avasküler sahalar görülebilir. Görmeyi tehdit eden komplikasyonlar ise retinal avasküler sahalar ve telanjiektazik damarlara sekonder gelişen eksudasyonlar, neovaskularizasyonlar, epiretinal membranlar, vitreo-retinal traksiyonlar ve traksiyonel retina dekolmanıdır. Tedavinin amacı anormal retinal damar ve iskemik alanların ortadan kaldırılması ile ileri komplikasyonların önlenmesidir.

Anahtar Kelimeler: Famlyal eksudatif vitreoretinopati.

ABSTRACT

Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) is an inherited, bilateral peripheral vascular disease in children with no association to prematurity. FEVR is genetically heterogeneous and can be inherited as a dominant, recessive, or X-linked trait. The clinical appearance varies considerably. The mildly affected patients may have only a small area of avascularity in their peripheral retina, visible only by fluorescein angiography. The sight-threatening features of FEVR are retinal exudations, neovascularization, epiretinal membranes, vitreo-retinal tractions and tractional retinal detachment, which results from retinal ischemia and leaking telangiectatic vessels. The main goal of treatment is the occlusion of abnormal retinal vessels and ischemic areas to avoid further complications.

Key Words: Familial exudative vitreoretinopathy.

GİRİŞ

Famlyal eksudatif vitreoretinopati (FEVR), bilateral periferik retinada yetersiz damar gelişimi ile karakterize bir genetik hastalıktır. Genellikle hastaların hikâyesinde erken doğan retinopatisi (EDR) risk faktörleri ve sistemik bulgular yoktur. Klinik bulguların ağırlığı kişiden kişiye ve hatta aynı aile içinde bile farklılık gösterir. Öyle ki bazı kişilerde yasal körlük söz konusu olabilirken, diğere bazı hastalarda flöreseyn fundus anjiyografide (FA) hastalık tesadüfen saptanabilir. Temel patoloji kusurlu bir anjiyogenez sonucunda periferik retinada avasküler ve iskemik alanların ve bunların sonucunda da eksudasyona yol açan telanjiektazik damarlar, neovaskularizasyonlar, epiretinal membranlar, vitreoretinal traksiyonlar ve nihayetinde de traksiyonel retina dekolmanıdır gibi bir takım sekonder değışikliklerin oluşmasıdır.¹⁻⁴

Hastalık ilk kez 1969 yılında Criswick ve Schepens⁵ tarafından iki aileye mensup 6 kişide “dominant eksudatif vitreoretinopati” olarak tanımlanmıştır. Canny ve Oliver FFA'da patognomonik avasküler zonu tanımlamışlardır.⁶ Bugüne kadar 60'tan fazla aileye mensup en az 340 olgu bildirilmiştir.¹

1- M.D. Associate Professor, Uludag University, School of Medicine, Department of Ophthalmology, Bursa/TURKEY
KADERLİ B., drkaderli@yahoo.com

Geliş Tarihi - Received: 29.04.2012
Kabul Tarihi - Accepted: 03.05.2012
Ret-Vit 2012;20:Özel Sayı:120-124

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D. Associate Professor,
Berkant KADERLİ
Uludag University, School of Medicine, Department of Ophthalmology,
16059 Görükle Bursa/TURKEY

Phone: +90 532 234 61 14
E-Mail: drkaderli@yahoo.com

Tablo 1: Familyal eksudatif vitreoretinopati olgularında genetik tiplendirme ve sorumlu genler.

FEVR Tipi	İlgili kromozom	Mutasyon geni
EVR1 (Otozomal dominant)	11q14-q21	FZD4 (heterozigot)
EVR2 (X'e bağlı resesif)	Xp11.4	NDP
EVR3	11p13-p12	605750
EVR4	11q13.4	LRP5 (heterozigot/homozigot)
EVR5	7q31	TSPAN12 (heterozigot)

FEVR; familyal eksudatif vitreoretinopati.

Epidemiyoloji ve Genetik Özellikler

Hastalığın ağırlığı kişiden kişiye farklılık gösterdiğinden, her yaşta FEVR tanısı konulabilir. Bilateral tutulum %80-100 arasındadır. Sıklıkla asimmetrik seyrederek. Sistemik bulgular ve EDR risk faktörleri yoktur.¹ Genetik olarak heterojen bir hastalıktır. Genellikle otozomal dominant geçiş gösterir. Nadiren otozomal ve X'e bağlı resesif geçiş olabilir. Tam bir penetrans söz konusu olmakla birlikte, ekspresyon değişkendir. Bu da farklı klinik ağırlıkta olguların varlığından sorumludur. FEVR olgularında bugüne kadar tespit edilebilen ve olguların yaklaşık yarısından sorumlu olduğu düşünülen mutasyon genleri tablo 1'de görülmektedir. Bu genlerdeki mutasyonlar aynı zamanda EDR, PHPV, Coats ve Norrie hastalığı psödoglioma (NDP) gibi temelde kusurlu anjiyogenezin sorumlu olduğu hastalıklarda da tespit edilmiştir. Bununla birlikte, bu hastalık grubunda gen-hastalık ilişkisi hala tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir.¹⁻³

KLİNİK SEYİR

Semptomlar yaşa göre değişir. Olguların çoğu asemptomatiktir.^{1,4} Küçük çocuklarda obje takibinde bozulma, pandüler nistagmus, şaşılık, lökokori görülebilir. Görme kaybı genellikle birinci on yılda gelişir. İkinci ve üçüncü on yılda görme kaybı nadirdir ve sıklıkla yırtıklı retina dekolmanı (RD) ile ilişkilidir.¹

Hafif Şiddetteki Olgular

Sıklıkla asemptomatiktirler. Vitreoretinal yüzey değişiklikleri olarak basmadan veya basınca beyaz alanları, kistoid dejenerasyon, periferde damarlarda birden sonlanma, damarlarda dar açıyla dallanma ve kılflanma görülebilir. Bu aşamada FFA'da "tipik temporal" veya 360° periferik avasküler alan, telanjiektaziler, mikroanevrizmalar ve arterio-venöz şantlar dikkati çeker.^{1,4,7-9}

Orta Şiddette Olgular (Proliferatif ve Eksudatif Evre)

Fibrovasküler komplikasyonların söz konusu olduğu aşamadır. Ekstraretinal neovaskülarizasyon (NV)

gelişimi (%11-30), EDR'dekine benzer ridge oluşumu, fibrovasküler kitle, makülada temporal sürüklenme (%18-49), makülayı tutan veya tutmayan periferik traksiyonel RD gelişebilen patolojilerdir (Resim 1). Yine bu aşamada görülen retina içi ve/veya altı ekdudasyonlar hastalık için progresyon belirtisi kabul edilmekte ve tedavi gereksinimini göstermektedir.^{1,4,7-9}

Ağır Olgular (Skatrisyel Evre)

Bu evrede optik diskten perifere uzanan falsiform kıvrım, eksudatif RD'nin eşlik ettiği veya etmediği traksiyonel RD, retinal yırtık veya maküla deliği ile birlikte olan juvenil RD (%8-32) gibi sorunlar ortaya çıkar. Vitreus kanaması genellikle RD ile birlikte olduğundan, böyle olgularda mutlaka RD ekarte edilmelidir. Hastalığın seyrinde ortaya çıkabilen ileri komplikasyonlar neovasküler glokom, optik atrofi, katarakt, bant keratopati, fitizis bulbi olarak sıralanabilir.^{1,4,7-9}

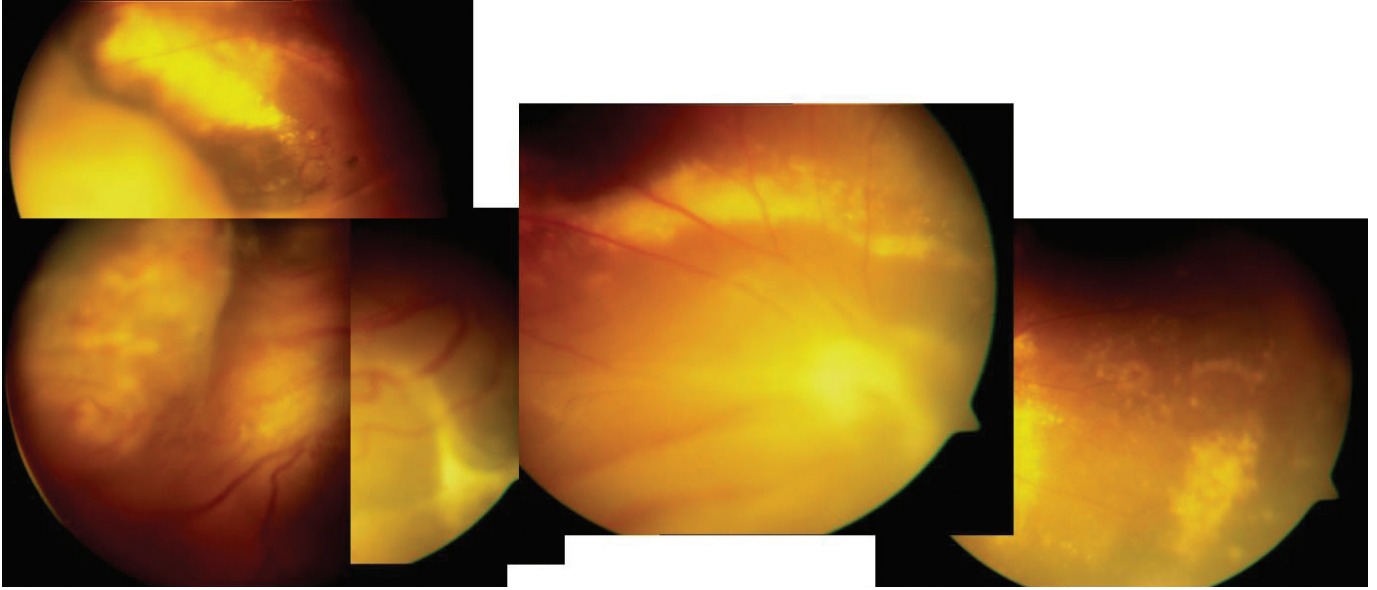
FEVR olgularında ileri evrelerde ortaya çıkan retina dekolmanının bazı özellikleri vardır. Traksiyonel RD genellikle temporal periferden başlar, takiben makülada falsiform dekolman gelişir.

Eksuda yoksa falsiform dekolman genellikle stabil seyrederek. Vitreus bantları veya maküla deliği ile kombine traksiyonel RD ve yırtıklı RD gelişebilir. FEVR juvenil yırtıklı RD'nin önemli nedenlerindedir. Birinci on yılda klinik görünüm olarak traksiyonel RD ve retrolental organizasyon birlikteliği sıkken, 2.-3. on yılda yırtıklı RD daha sıktır.^{1,9}

Hastalığın klinik evrelerini içeren birçok sınıflandırma yapılmıştır.¹ Pendergast ve Trese tarafından 1998 yılında önerilen sınıflandırma en çok kabul görüleni olmuştur (Tablo 2).¹⁰

Bu sınıflandırma hastalığın evrelerini, komplikasyonlarını ve tedavi başmaklarını anlamak açısından diğer sınıflandırmalara üstün bulunmuştur.

Ranchord ve ark.,⁹ yaptığı çalışma FEVR olgularında ilk başvuru sırasında karşılaşılan göz bulguları hakkında önemli bilgiler vermektedir.



Resim 1: Genç bir bayan olguda temporal retinayı tutan traksiyonel retina dekolmanı, makülada temporale sürüklenme, yaygın eksudasyon ve periferde fibrovasküler kitle izlenmektedir.

Bu çalışmada 175 hastanın 273 gözü değerlendirilmiştir. Olguların %57'si erkektir. Ortalama doğum ağırlığı 2.8 kg (740 g-4.8k g), ortalama doğum haftası 37.8 (25-42 hafta), ortalama tanı yaşı 6 yıl (1 ay-49 yıl) olarak bildirilmiştir. Ailede kesin tanı FEVR hikayesi olan olguların oranı %18 iken, ailede FEVR ile uyumlu olabilecek hikayesi olanların oranı %19 olarak bildirilmiştir.

Kırk beş göz evre 1, 33 göz evre 2, 42 göz evre 3, 89 göz evre 4, 44 gözde evre 5 olarak sınıflandırılmıştır. Retinal fold 77 gözde (64'ü temporal veya inferotemporal) tespit edilmiştir. Bu veriler, bazı FEVR olgularının erken doğan retinopatisi risk faktörlerine sahip olabileceğini, olguların sadece toplam %37'sinde aile hikayesi olduğunu ve olguların önemli bir kısmında geç safhalarda tanı konulabildiğini göstermektedir.

TANI VE AYIRICI TANI

Teşhis koyarken aile hikâyesi ve klinik bulgular dikkate alınmalıdır. Özellikle semptomatik olmayan olgularda FA'de bilateral tempopral avasküler zon ve/veya vaskülopati varlığı önemlidir. Şüpheli olgularda diğer aile bireylerinin muayenesi ihmal edilmemelidir.^{1,4,9}

Tablo 2: Famlyal eksudatif vitreoretinoptide Pendergast ve Trese sınıflandırması.¹⁰

Evre 1: Periferik avasküler zon varlığı
Evre 2: Periferik avasküler zon+ekstraretinal neovaskularizasyon varlığı
Evre 3: Subtotal retina dekolmanı varlığı, fovea yatışık
Evre 4: Subtotal retina dekolmanı varlığı, fovea dekole (Evre 2-4 arası: Eksudalar yoksa A, varsa B ilave edilir)
Evre 5: Açık veya kapalı huni total retina dekolmanı varlığı

Teşhiste en önemli yanılıgı noktalarından biri, hastanın ebeveynlerinin sıklıkla sağlıklı olmasıdır. FEVR olguların sadece toplam %37'sinde aile hikâyesi olduğu ve olguların büyük kısmının yeni mutasyonlar sonucu ortaya çıktığı akılda tutulmalıdır.⁹ Hastalığın ortaya çıkış yaşına göre ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar değişebilmektedir. Erken doğan retinopatisi, incontinentia pigmenti, Norrie hastalığı, persistan fetalvaskülatür, Coats hastalığı gibi FEVR ile karışabilen hastalıkların dışlanmış olması teşhisin doğruluğunu artırır (Tablo 3). Ayrıca karışma ihtimali daha az olsa da, retinal kapiller hemanjiyoplastom, Eales hastalığı, retinoskizis, toksokariyazis, orak hücre anemisi ve retinoblastom gibi hastalıklar da ayırıcı tanıda düşünülmalıdır.^{1,4}

TEDAVİ

Tedavisiz izlem, lazer tedavisi, kriyoterapi, cerrahi tedavi ve vazoendotelial büyüme faktör baskılayıcıları (anti-VEGF) tedavisi gibi seçenekler hastalığın evresine göre uygulanabilmektedir.^{1,4,7,8,10}

1- Tedavisiz İzlem

Asemptomatik hastalarda avasküler zon, dekolmanın eşlik etmediği disk ve makülanın temporale çekildiği olgular ve diğer aile bireylerinin semptomatik olduğu evre 1 ve 2 çocuklar tedavisiz yakından izlenmesi önerilen olgulardır. Asemptomatik avasküler zon için profilaktik lazer tedavisinin yararı konusunda görüş birliği yoktur.

2- Lazer Fotokoagülasyon

Subretinal eksudasyon ve periferik neovaskularizasyon olması progresyon belirtileri ve mutlak lazer tedavi endikasyonudurlar.

Tablo 3: Familyal eksudatif retinopati ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken diğer hastalıklar ve ayırt edici özellikleri.¹

	FEVR	EDR	IP	Norrie Hastalığı	PFV	Coats Hastalığı
Cinsiyet	K=E	K=E	K	E	K=E	E>K
Kalıtım	OD/X-R	-	X-D	X-R	-	-
Prematürite	-	(+)	-	-	-	-
Bilateral Hastalık	+	+	+	+	-	-
Mikroftalmi	-	-	-	+/-	-	-
Periferik Avasküler Zon	+	+	+	+	-	+
Retina Dekolmanı	+	+	+	+	+/-	+
Periferik Retinal Eksudalar	+	-/+	-	-	-	+
Sistemik Özellikler	-	-/+	+	+	-	-

FEVR: familyal eksudatif vitreoretinopati; EDR: erken doğan retinopatisi; IP: incontinentia pigmenti; PFV: persistan fetal vaskülatür; K: kadın; E: erkek; OD: otozomal dominant; X-R: X'e bağlı resesif; X-D: X'e bağlı dominant.

Diğer göze tedavi uygulanmış olması ve stabil falsiform fold varlığı ise rölatif lazer endikasyonlarıdır. Eksudaların çekilmesi birkaç ayı bulabilir. Persistan NV için 6-8 hafta sonra tekrar tedavi uygulanabilir. Lazer tedavisine rağmen progresyon görülebilir. Bu nedenle düzenli kontroller yapılmalıdır.

3- Transskleral Kriyoterapi

Lazer tedavisi ile benzer endikasyonlarda uygulanır. Bununla birlikte, özellikle optik ortamı bulanık veya lezyonların lazer ile ulaşılamayacak kadar periferde olan olgularda kriyoterapi daha üstündür. Kriyoterapi özellikle kalın eksuda tabakası olan olgularda etkisizdir. Böyle olgularda endokriyo daha uygun olabilir. Ayrıca geç komplikasyon olarak proliferatif vitreoretinopati gelişimi lazer tedavisine göre daha fazladır.

4- Vitrektomi

Lazer veya kriyoterapi ile progresyonun engellenmediği veya geç tanı konulan olgularda vitrektomi endike olabilmektedir (Tablo 4).¹ Vitrektomide esas amaç görsel stabilizasyondur. Proliferatif vitreoretinopati gelişimini engellemek için retinotomiden kaçınılmalıdır. Mümkünse retinotomi yerine skleral çökertme tercih edilmelidir. Falsiform fold için retinotomi yerine çökertme daha uygundur, çünkü fold anatomik olarak düzelse bile görme genellikle artmaz. Bu olgularda vitreoretinal yapışıklıklar çok sıklıdır. Bu nedenle membranlar soyulmadığında kesilmelidir. Vitrektomi sırasında avasküler alana ve telanjiektazik damarlara mutlaka lazer veya endokriyo yapılmalıdır.

5- Anti-VEGF

Pegaptanib ve bevacizumab ile ilgili olgu bildirimleri söz konusudur.^{11,12} Bu olgularda enjeksiyon sonrası

da vasküler dilatasyon ve eksudalarda azalma, neovaskülarizasyonlarda gerileme gözlenmiştir. Bununla birlikte bazı olgularda preretinal traksiyonlarda artış da gözlenmiştir. İntravitreal anti-VEGF tedavi lazer veya kriyo tedavisine cevap vermeyen NV ve eksudasyonlarda ve traksiyon riski düşük olgularda uygulanabilir bir seçenektir.

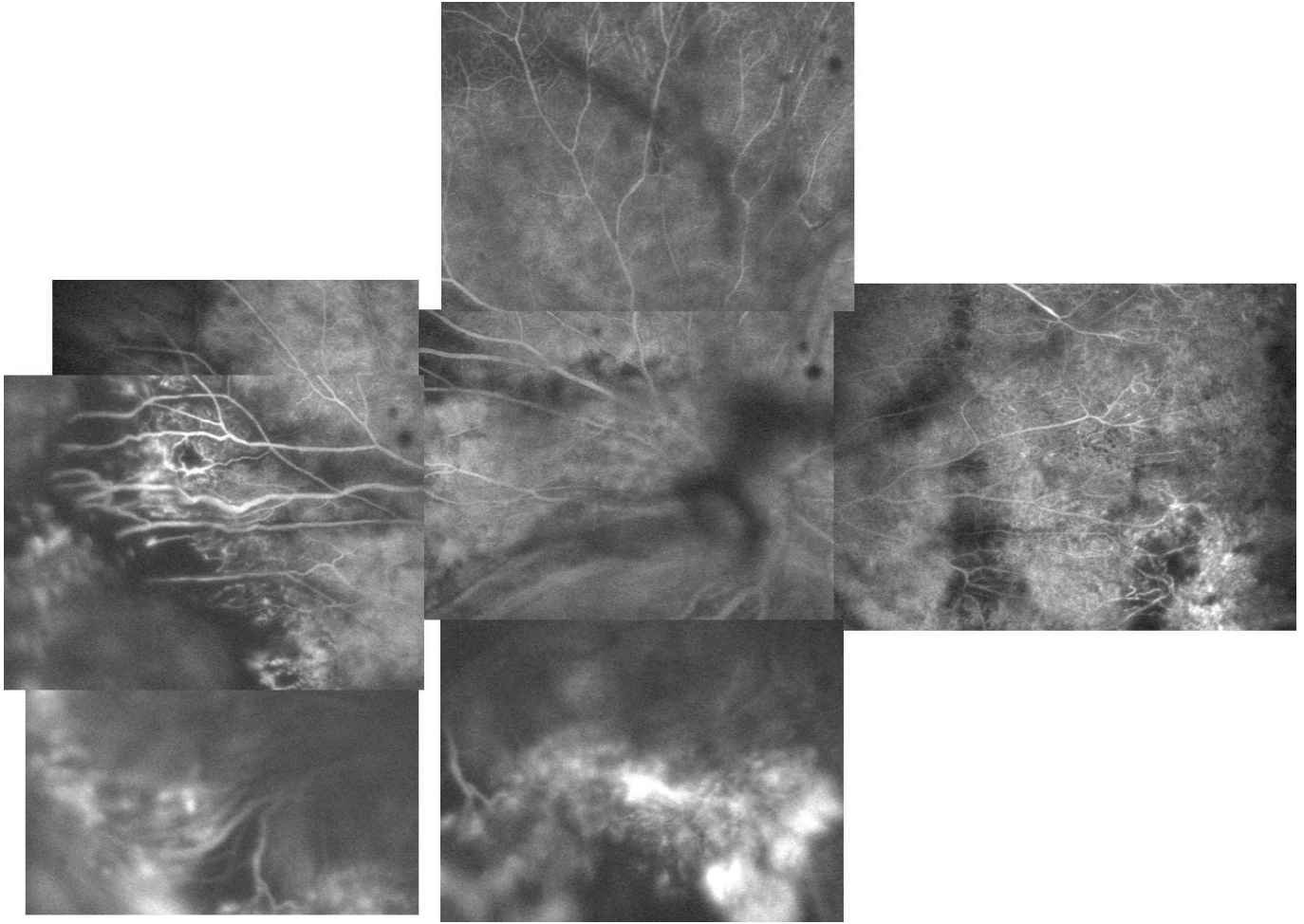
PROGNOZ

TRD olgularında anatomik başarı %62-75 arasında değişmektedir. Vitrektomi sonrası 0.2 ve üzeri son görme %35-65 civarındadır. Ameliyat sonrası membran oluşumu sıklıdır. Bu nedenle hasta ilk 2 yıl her 3-6 ayda bir görülmelidir. Semptomatik yaş ne kadar küçükse (<3 yaş), prognoz o kadar kötüdür.

Aynı aile içinde bile farklı klinik seyir olabilir. Evrelere göre elde edilen son ortalama görme keskinliğine evre 1'de 0.8, evre 2'de 0.4, evre 3 ve 4'te 0.05 olarak bildirilmektedir.^{4,7,8,10,13}

Tablo 4: Eksudatif vitreoretinopati olgularında vitrektomi endikasyonları.¹

- İlerleyen falsiform dekolman
- Makülayı tehdit eden ilerleyici periferik dekolman
- Yeni görme kaybına yol açmış maküler dekolman
- Retinanın stabil olduğu ve 8 haftada çekilmeyen vitreus kanaması
- Retinanın durumundan emin olunamadığı yeni vitreus kanaması (vitreus kanaması sıklıkla retina dekolmanı ile birlikte)
- Santral görmeyi bozan vitreus kesafetleri
- Yırtıklı retina dekolmanı
- Proliferatif vitreoretinopati ve/veya traksiyonel retina dekolmanı



Resim 2: Resim 1'deki olguya ait FA'de periferde yaygın iskemik alanlar, telanjijektazik damarlar ve sızıntılar dikkat çekmektedir.

FEVR genetik heterojenite gösteren ve ciddi morbiditeye yol açabilen periferik retinal vaskülopatidir. Erken semptomatik olgularda prognoz daha kötüdür. Hastaların ömür boyu yakın takibi ve erken proliferatif evrede tedavisi prognoz açısından kritiktir. Diğer aile bireylerinin ve özellikle kardeşlerin muayenesi ileri mağduriyetlerin önlenmesi bakımından önemlidir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Joussen AM, Kirchhof B. Familial exudative vitreoretinopathy. In Joussen AM, Gardner TW, Kirchhof B, Ryan SJ (Eds): Retinal vascular disease. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007;567-80.
2. Poulter JA, Ali M, Gilmour DF, et al. Mutations in TSPAN12 cause autosomal-dominant familial exudative vitreoretinopathy. Am J Hum Genet 2010;86:248-53.
3. Poulter J, Davidson AE, Ali M, et al. Recessive mutations in TSPAN12 cause retinal dysplasia and severe familial exudative vitreoretinopathy (FEVR). Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;16.
4. Saatici AO. Ailesel eksudatif vitreoretinopati. T Klin Oftalmol Özel Sayı 2011;4:44-7.
5. Criswick VG, Schepens CL. Familial exudative vitreoretinopathy. Am J Ophthalmol 1969;68:578-94.
6. Canny CL, Oliver GL. Fluorescein angiographic findings in familial exudative vitreoretinopathy. Arch Ophthalmol 1976;94:1114-20.
7. Shukla D, Singh J, Sudheer G, et al. Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR). Clinical profile and management. Indian J Ophthalmol 2003;51:323-8.
8. Piñero AM, Sempere J, Nadal J, et al. Familial exudative vitreoretinopathy: our experience. Arch Soc Esp Oftalmol 2008;83:703-7.
9. Ranchod TM, Ho LY, Drenser KA, et al. Clinical presentation of familial exudative vitreoretinopathy. Ophthalmology 2011;118:2070-5.
10. Pendergast SD, Trese MT. Familial exudative vitreoretinopathy. Results of surgical management. Ophthalmology 1998;105:1015-23.
11. Quiram PA, Drenser KA, Lai MM, et al. Treatment of vascularly active familial exudative vitreoretinopathy with pegaptanib sodium (Macugen). Retina 2008;28:8-12.
12. Tagami M, Kusuhara S, Honda S, et al. Rapid regression of retinal hemorrhage and neovascularization in a case of familial exudative vitreoretinopathy treated with intravitreal bevacizumab. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008;246:1787-9.
13. Shubert A, Tasman W. Familial exudative vitreoretinopathy: surgical intervention and visual acuity outcomes. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1997;235:490-3.