

Maküla Distrofilerinde Fundus Otoflöresans Görüntüleme

Fundus Autofluorescence Imaging in Macular Dystrophy

Sibel DEMİREL¹, Figen BATIOĞLU², Emin ÖZMERT²

ÖZ

Hızlı ve non-invaziv bir görüntüleme yöntemi olan fundus otoflöresans, retina pigment epitelindeki lipofusinin hastalıklara spesifik dağılımını gösterebilmektedir. Otoflöresans görüntüleme, birçok retinal distrofinin ayırıcı tanısında ve takibinde kullanılabilir. Elektrofizyolojik testlerle fundus otoflöresansın güçlü korelasyonu, otoflöresans anormalliklerinin fonksiyonel bir önemi olduğunu gösterir ve bu olguları izlemede önemli bir parametre olabilir. Bu derleme çeşitli retina distrofilerinde fundus otoflöresans değişikliklerinin spektrumunu tanımlamayı amaçlamıştır. Bu değişikliklerini göstermek için, derlemede geçen resimler Stargard hastalığı, Best vitelliform distrofisi, ailevi dominant druzen, pattern distrofi ve rod-kon yada kon distrofisi gibi retinal distrofi kliniğimiz olgularının fotoğraflarından seçilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Fundus otoflöresans, maküler distrofi, lipofuscin.

ABSTRACT

Fundus autofluorescence as a quick and non-invasive imaging tool may visualise disease-specific distribution of lipofuscin in the retinal pigment epithelium. Autofluorescence images can be used to differentiate and follow-up many retinal dystrophies. The high correlation of autofluorescence with electrophysiologic tests demonstrates that autofluorescence abnormalities have functional significance and may be an important parameter in the monitoring of these patients. This review aims to define the spectrum of fundus autofluorescence changes in a variety of retinal dystrophies. To illustrate these changes, all images in this review are from our clinic patients with retinal dystrophy such as Stargardt disease, Best vitelliform macular dystrophy, familial dominant drusen, pattern dystrophy and rod-cone and cone dystrophy.

Key Words: Fundus autofluorescence, macular dystrophy, lipofuscin.

- 1- M.D., Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
DEMİREL S., drsibeldemireltr@yahoo.com.tr
- 2- M.D. Professor, Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
BATIOĞLU F., fbatioglu@gmail.com
ÖZMERT E., eozmert56@yahoo.com

Geliş Tarihi - Received: 08.08.2012
Kabul Tarihi - Accepted: 10.08.2012
Ret-Vit 2012;20:250-259

Yazışma Adresi / Correspondence Adress: M.D., Sibel DEMİREL
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,
Mamak St. Cebeci-Ankara/TURKEY

Phone: +90 312 595 62 60
E-Mail: drsibeldemireltr@yahoo.com.tr

GİRİŞ

Fundus otoflöresans (FOF), retina pigment epitelinin (RPE) ve fotoreseptörlerin in vivo olarak değerlendirilmesini sağlayan, konfokal scanning laser oftalmoskop yardımı ile elde edilen bir görüntüleme tekniğidir.¹ Son yıllarda bir çok retinal distrofinin tanı ve takibinde önem kazanmıştır.^{2,3} Fundus otoflöresans görüntü karakteristiği, RPE'nin içindeki lipofusin granüllerinin bir sonucudur. Retina pigment epitelindeki lipofusin birikimi ve dağılımı FOF'un temelini oluşturmaktadır.^{1,4}

Retina pigment epitelinin önemli görevlerinden biri fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozu ve lizozomal enzimler yolu ile sindirilmesidir. Poliansatüre yağ asitleri ve görme siklusunun ürünlerini taşıyan bu segmentlerin fagositozu RPE içinde etkili bir biçimde yapılır. Fakat kimyasal parçalanmaya uygun olmayan bir grup vardır ki, bu RPE lizozomlarında birikir ve bu biriken materyel lipofusin olarak adlandırılır. RPE'de lipofusinin varlığı fotoreseptör dış segment yenilenmesini kapsayan metabolik aktivitenin bir göstergesidir.¹ Dolayısı ile lipofusin oluşumu, neredeyse tamamen sağlıklı bir görme siklusuna ve diyetle alınan vitamin-A'ya bağımlıdır.⁵

Artmış otoflöresans, fotoreseptör dış segment disklerinin artmış fagositozundan ya da retina pigment epitelinde kazanılmış veya herediter bir defektden dolayı tam olmayan sindirme nedeni ile oluşur. Otoflöresans sinyalinin azalması ise; blokaj, vitamin A siklusunun bozulması,⁶ fotoreseptör yada retina pigment epitel hücrelerinin azalması ya da yokluğunun bir sonucudur.^{1,7} Lipofusinin ana floroforu A2E komponenti olup, RPE'e olan toksik etkilerden sorumludur.⁸ Yaşlanmaya bağlı az miktardaki diffüz lipofusin birikimi fizyolojik kabul edilirken, fokal ve aşırı miktarlarda birikim patolojik olup retina distrofilerinin bazı çeşitlerinde izlenmektedir. Yapılan histopatolojik çalışmalarda; ABCA4 geni, VDM2 (BEST1) geni, peripherin/RDS geni mutasyonu olanlarda aşırı birikim gösterilmiştir.⁹⁻¹¹

Lipofusin birikimi ile retinal dejenerasyonları arasındaki ilişki en belirgin olarak Stargardt hastalığında ortaya çıkmaktadır. ABCA4 gen mutasyonu sonucu gelişen bu hastalıkta, RPE'de yaşlanma sonucu biriken lipofusine benzer şekilde aşırı birikim olmakta, bu da RPE atrofisine neden olmaktadır.^{12,13} Yine benzer biçimde santral areolar maküler distrofi, erişkin başlangıçlı foveamaküler vitelliform distrofi ve Best vitelliform distrofide, RPE'de lipofusin benzeri materyelin aşırı birikimi izlenmektedir.^{9,14,15}

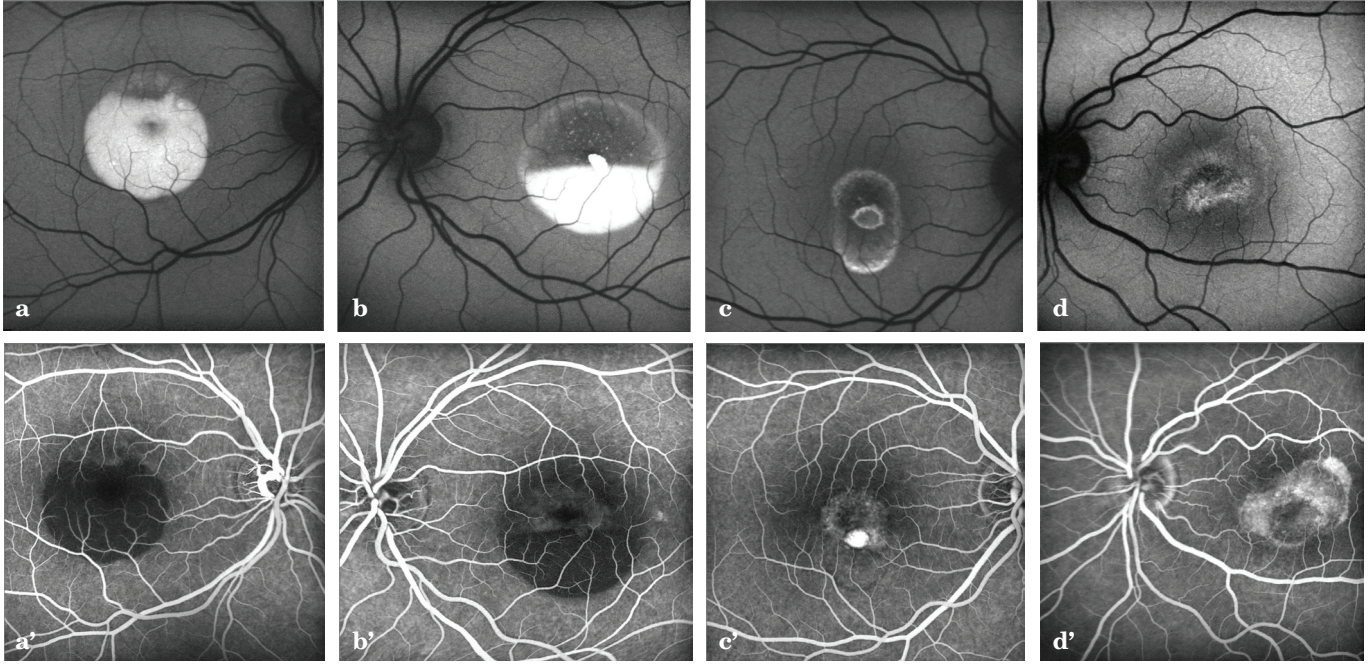
RPE'nin otoflöresansının in-vivo görüntülenmesi sayesinde, bugüne kadar ancak histolojik çalışmalarla bilgi sahibi olduğumuz bazı retina hastalıklarında, patogenez ve prognoz tayini yapmak mümkün olmuştur.

FOF görüntüleme; maküla ya da retina distrofisine yol açan mutasyonu olan olgularda, manifest oftalmolojik ya da fonksiyonel bozukluk izlenmezken, anormal otoflöresans dağılımını göstererek tanıya yardımcı olabilir. Yine bu teknik sayesinde, distrofi olgularının bir kısmında farklı fenotiplerin tayini yapılabilmektedir.

BEST'İN VİTELLİFORM DİSTROFİSİ

Best'in vitelliform distrofisi, RPE içinde ve altında lipofusin granüllerinin birikimi ile karakterize otozomal dominant geçişli bir retina distrofisidir. On birinci kromozomun uzun kolundaki bestrophin (VDM2) geninde mutasyon saptanmıştır. Bu genin ürünü, RPE'nin bazolateral kısmında yerleşmiş olan Ca sensitif Cl kanallarının transmembran proteindir.¹⁶ Lezyonlar, çocukluk çağında bilateral ve simetrik olarak izlenir. Hastalık sırasıyla previtelliform, vitelliform, psödohipopiyon, vitellirüptif ve atrofik olmak üzere 5 evreden geçer. Hastalığın erken döneminde makülada sınırları belirgin yumurta sarısına benzer lezyon izlenir. Bu aşamada oftalmoskopik olarak tanı koymak zor değildir. FOF görüntüleme, karakteristik bulguları ile hastalığın her evresinde teşhis koymada yardımcıdır.¹⁷⁻¹⁹

Vitelliform evrede, artmış lipofusin içeriğine bağlı artmış FOF izlenirken (Resim 1a), buna karşılık gelen fundus floresein anjiyografide (FA) lezyonun blokaj etkisine bağlı azalmış flöresans izlenmektedir (Resim 1a'). Psödohipopiyon evresinde FOF görüntüleme alt tarafta seviye veren oldukça parlak sinyal dikkati çekmektedir (Resim 1b). FA'de ise bu evrede dibe çöken materyelin etkisine bağlı yarım ay şeklinde hipoflöresans, üst yarıda ise hafif hiperflöresans izlenmektedir (Resim 1b'). Vitellirüptif evrede lezyon sınırları içerisinde, önceki evrelere göre homojenliğini yitirmiş dağınık karakterde artmış otoflöresans sinyalleri mevcuttur (Resim 1c). Best olgularında biriken materyele ek olarak, yapılan OKT muayenelerinde lezyon bölgesinde transparan subretinal sıvıda lezyona eşlik edebilmektedir. Subretinal sıvının varlığı, RPE'de ki mutasyona uğramış transmembran proteini nedeni ile bozulmuş pompa fonksiyonu ile açıklanmaktadır. Fakat özellikle vitellirüptif evrede subretinal sıvının içinde izlenen dağınık hiperotoflöresan noktaların, santral seröz koryoretinopatiye benzer şekilde duyu retinanın ayrılmasına bağlı azalmış fotoreseptör dış segment fagositozundan kaynaklandığı da düşünülmektedir.²⁰ Yine bu evrede, santralde RPE atrofisine bağlı olarak FA'de hipoflöresan noktalar olabilmektedir (Resim 1c'). Best olgularında lezyon büyüklüğü ile görme keskinliği arasında korelasyon saptanmazken; düşük görme keskinliği, skar yada hemoraji nedeni ile oluşan irregüler pattern ile ilişkili bulunmuştur.¹⁷



Resim 1: Best vitelliform distrofininin farklı evrelerinin FOF ve FA görüntüleri.

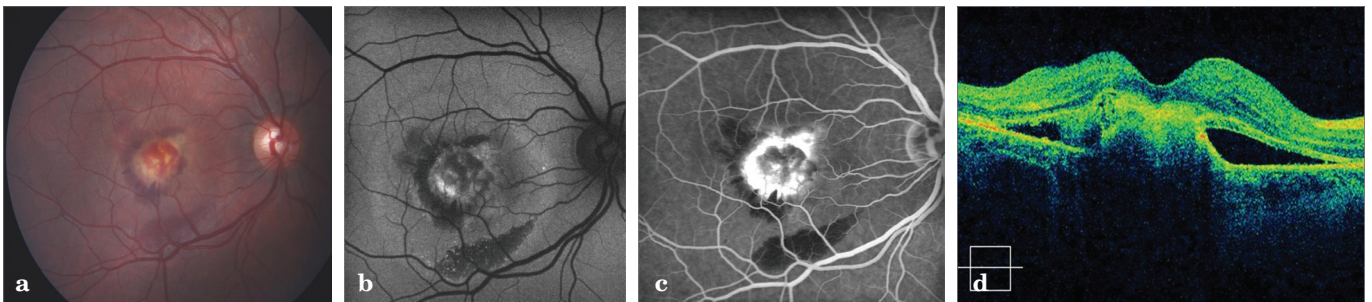
FOF görüntüleri: Resim 1a-d: Vitelliform evrede artmış lipofusinin içeriğine bağlı artmış fundus otoflöresansı (a). Psödohipopion evresinde FOF görüntülemeye alt tarafta seviye veren oldukça parlak sinyal dikkati çekmektedir (b). Vitellirüptif evrede lezyon sınırları içerisinde özellikle de alt sınıra yakın alanda dağınık karakterde homojenliğini yitirmiş artmış otoflöresan sinyalleri izlenmektedir (c). Atrofi evresinde atrofi alanındaki RPE kaybına bağlı azalmış otoflöresans dikkat çekmektedir. Biriken materyele bağlı izlenen parlak hiperotoflöröresan görünüm kaybolmuştur (d).

FA görüntüleri: Resim 1a'-d': Artmış hiperotoflöröresan alana karşılık gelen fundus floreseinin anjiyografide; lezyonun blokaj etkisine bağlı azalmış flöröresans izlenmektedir (a'). FA'de psödohipopion evresinde dibe çöken materyelin etkisine bağlı yarım ay şeklinde hipoflöröresan lezyon, üst yarıda hafif hiperflöröresans izlenmektedir (b'). Santralde RPE atrofisine bağlı hipootoflöröresan noktalar izlenmektedir (c'). Skar evresinde FOF'da karanlık olarak seçilen atrofi alanında, FA'de RPE pencere defektlerine bağlı artmış flöröresans görünümü (d').

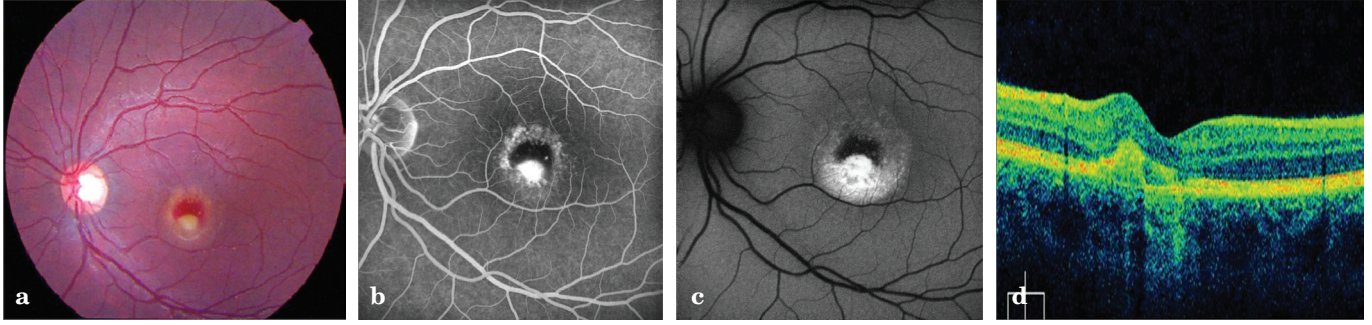
Hastalığın ilerleyen evreleri ile birlikte, artmış otoflöröresans yaratan materyel kaybolurken, yerini RPE atrofisine ve skar dokusuna bırakmaktadır¹⁷ (Resim 1d). Skar evresinde FOF'da karanlık olarak seçilen atrofi alanı, FA'de RPE pencere defektlerine bağlı hiperflöröresan alan olarak izlenir (Resim 1d'). Best hastalığında dikkat edilecek bir diğer bulguda lezyon etrafındaki hemorojidir. Bu durum, eşlik eden koroid neovaskülarizasyonundan (KNV) kaynaklanabilir (Resim 2a). KNV ile komplike olmuş Best olgusunda, FOF görüntülemesinde hemoroji olan alanlar blokaja bağlı siyah renkte izlenirken, neovasküler membra-

nın olduğu kısımda klasik tip KNV'de görülen tipik yamalı hipootoflöröresan görünüm olmaktadır,²¹ (Resim 2b). FA'de membranın sızdırmasına bağlı hiperflöröresans (Resim 2c), optik koherens tomografide (OKT) de KNV'e bağlı subretinal sıvı ve retinal kalınlaşma izlenmektedir (Resim 2d).

Fakat kanamanın olduğu her olgu neovasküler membran anlamına gelmemelidir. Resim 3a'da renkli resimde kanama izlenmesine rağmen, FA'de sızıntı olmamaktadır ve materyelin boyanmasına bağlı hiperflöröresans izlenmektedir (Resim 3b).



Resim 2a-d: Best hastalığına ikincil gelişmiş koroid neovasküler membran olgusu. Best hastalığına eşlik eden KNV'e bağlı hemoraji (a). FOF görüntülemesinde hemoroji olan alan blokaja bağlı siyah renkte izlenirken, membranın olduğu kısımda yaş tip KNV'de izlenen tipik yamalı hipootoflöröresan görünüm izlenmektedir (b). FA'de KNV'nin sızdırmasına bağlı artmış hiperflöröresans (c). OKT'de KNV'e bağlı subretinal sıvı izlenmektedir (d).



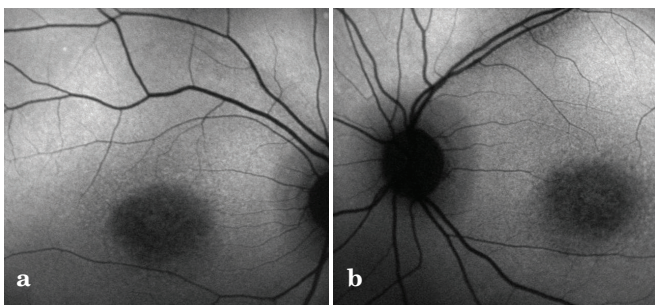
Resim 3a-d: Vitellirüptif evresinde gerçekleşen subretinal hemoraji. Renkli fundus fotoğrafında lezyon sınırında kanama görülmekte (a). FA'de sızıntı olmamakta ve boyanmaya bağlı hiperflöresans izlenmektedir (b). FOF görüntülemesinde ise aynı alanda lipofusine bağlı hiperotoflöresans mevcut olup knv'e ait hipootoflöresan görünüm mevcut değildir (c). OKT görüntüsünde intraretinal yada subretinal sıvı izlenmemektedir (d).

FOF görüntülemesinde ise, aynı alanda lipofusine bağlı hiperotoflöresans mevcut olup, KNV'ye ait hipootoflöresan görünüm mevcut değildir (Resim 3c). Yine OKT görüntüsünde intraretinal yada subretinal sıvı izlenmemektedir (Resim 3d). OKT, FA ve FOF'da görüntüleme ile kanama olan Best olgusunda CNV birlikteliğini kolayca saptayabilmektedir.²¹

STARGARD MAKÜLER DİSTROFİSİ-FUNDUS FLAVİMAKÜLATUS

Stargardt maküla distrofi-fundus flavimakülatus ABCA4 gen mutasyonu sonucu gelişen, otozomal resesif kalıtım özelliği gösteren ve sık görülen maküla distrofi tiplerinden biridir. Histopatolojik çalışmalarda, RPE içinde yüksek oranda lipofusin birikimi gösterilmiştir.^{12,13,22} Hastalık farklı klinik görünümde ortaya çıkabilmekte ve erken evrelerde bile klinik bulgulara kıyasla, görme keskinliğinde orantısız bir kayıp izlenmektedir.

Makülanın tutulmadığı diffüz benekler, perifoveal beneklerin eşlik ettiği maküla atrofi, ya da maküla tutulumu ile birlikte daha yaygın beneklerin görüldüğü tipler şeklinde karşımıza çıkar.^{17,23} FA'de tipik olarak tarif edilen "sessiz koroid bulgusu" olguların %60'ında izlenmektedir.²⁴ Best olgularında olduğu gibi tipik olgularda tanı koymak sorun oluşturmazken aktif lekelerin kaybolduğu olgularda, oftalmoskopik olarak atrofiye uğramış benekler fark edilmeyebilir.



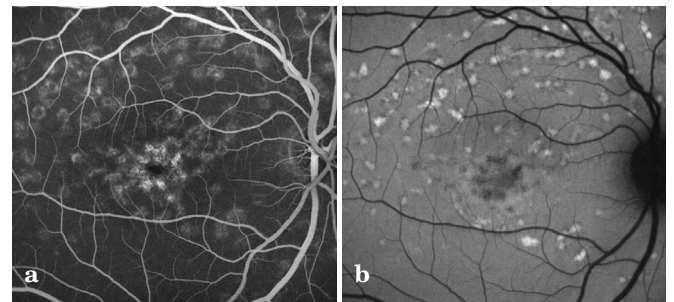
Resim 4a,b: Stargardt olgusunda makülada RPE atrofisine bağlı oval şekilli hipootoflöresan alan.

Hastalığın patofizyolojisinde, RPE içinde lipofusin ve A2E komponentinde artış izlenmekte ve bu nedenle de FOF görüntüleme bu hastalık grubunda önemli olmaktadır. Non-invaziv bir görüntüleme yöntemi olan otoflöresans görüntüleme, kısa sürede tanı koymaya olanak sağlar.

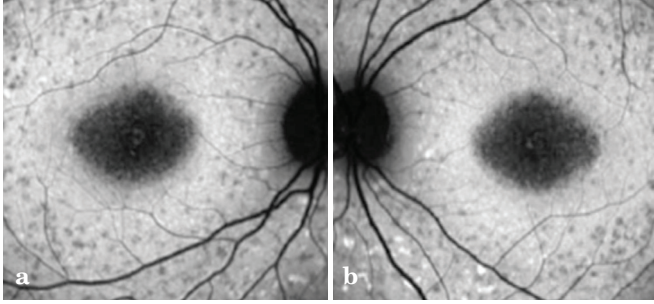
FOF invaziv olmayan bir yöntem olduğu için, Stargardt'ın her evresinde daha invaziv bir yöntem olan FA'nin yerine kullanılabilir. Böylece, RPE'nin ve dolayısı ile fotoreseptörlerin durumu hakkında değerlendirme yapmaya olanak sağlar.

Sadece makülanın tutulduğu olgularda, maküladaki atrofi alanı RPE yokluğu nedeni ile FOF'da hipootoflöresan olarak izlenir (Resim 4). Aktif benekler FA'nin erken ve geç fazında boyanmaya bağlı hiperflöresan olarak izlenirken (Resim 5a), FOF görüntülemesinde de lipofusin içeriğine bağlı olarak hiperotoflöresan görünürler (Resim 5b).

Biriken materyel rezorbe olduğunda ise, FA'de hipo veya hiperflöresan noktalar olabilirken, FOF'da hipootoflöresan odaklar izlenir (Resim 6). Aktif olmayan benekler düşük otoflöresans sinyali ile kolayca saptanabildiği için, oftalmoskopik olarak görüntüsü tipik olmayan olgularda, FOF görüntüleme tanı koymada oldukça yardımcıdır. Stargardt'lı hastalarda maküla veya midperiferik retinada klinik olarak saptanan retinal atrofi alanları, FOF görüntülemesinde, düşük sinyal veren alanlar olarak izlenir.



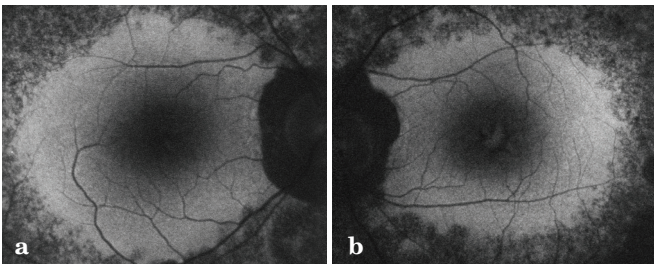
Resim 5a,b: Stargardt olgusunda aktif benekli lezyonlar (Lipofusine yüklü RPE). Olgunun FA görüntüsü (a). Beneklerin hiperotoflöresan olarak izlendiği FOF görüntüsü (b).



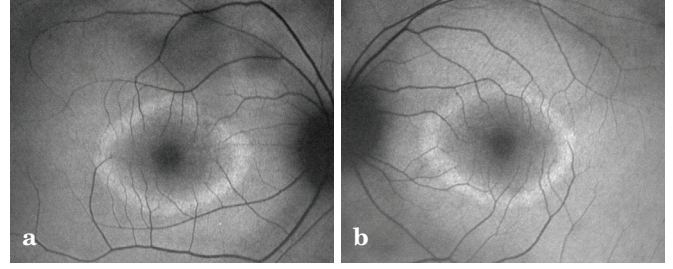
Resim 6a,b: Stargard olgusunda FOF görüntülemesinde hipootoflöresan izlenen inaktif benekli lezyonlar (RPE atrofi).

Resim 6'da santral atrofi alanı ile birlikte hipootoflöresan görüntü veren rezorbe olmuş benekler dikkat çekmektedir. Stargard'lı olgularda diffüz RPE anomalilerinin ve atrofinin görüldüğü durumlarda bile, peripapiller alanda tipik olarak leke ve atrofinin bulunmaması dikkat çekicidir (Resim 4). Bu bulgu, fundus lekelerinin görünmez hale geldiği ileri evre olgularda bile hastalığın tanısını koymada yardımcıdır. Mevcut çalışmalarda tüm erken evre Stargard olgularının makülalarında artmış otoflöresans olduğu bildirilmiş olmasına rağmen, Lois ve ark.,²⁵ bildirdiği geniş Stargard serisinde makülalarında normal otoflöresans sinyali olan olgular da bildirilmiştir. Bu durum, RPE'nin normal değerlere olan artmış duyarlılığı yada RPE ve fotoreseptörlerin henüz görsel olarak belirginleşmemiş atrofi şeklinde açıklanabilir. Normal otoflöresans sinyali belki de FA'de karanlık koroid bulgusu olmayan olguları açıklamaktadır. Bu bilgiler FOF'ın kantitatif analizinin önemini vurgulamıştır. Takiplerde aynı alandan yapılan ölçümler ile hastalık progresyonu izlenebilmektedir.

Anormal rod ve kon cevabının olduğu Stargard olgularında, damar arkadları dışındaki koryoretinal atrofi alanlarını işaret eden yama şeklinde azalmış otoflöresans ile birlikte makülar alanda azalmış FOF sinyali görülebilir. Bu olgularda görme prognozu daha kötü olabilmektedir.²⁵ Yine aynı çalışmada, otoflöresans sinyali ve PERG ile saptanan maküla fonksiyonu arasında korelasyon bulunmamıştır. Sodi ve ark.,²⁶ yaptığı genetik analiz temelli bir çalışmada da farklı FOF fenotipleri ile ABCA4 mutasyon tipleri analiz edilmiş ve iki allelde de ciddi mutasyonu olan olgularda santralde daha geniş maküla pigment atrofi geliştiği saptanmıştır.



Resim 8a,b: Retinitis pigmentoza'lı olguda santral hiperflöresan halka ile birlikte periferde yoğun RPE değişiklikleri.



Resim 7a,b: FOF görüntülemesinde retinitis pigmentozada makülayı çevreleyen hiperotoflöresan perifoveal halka.

Sonuçta, günümüzde geline nokta, Stargard-fundus flavimakülatu olgularında FOF ile saptanan fenotipik özellikler sayesinde olguların prognozu ve genotipi ile ilgili varsayımlar yapılabilmektedir.²⁷

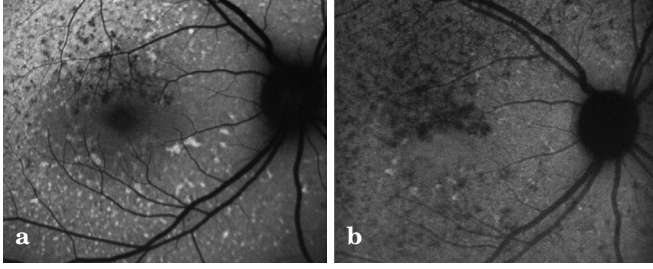
RETİNİTİS PİGMENTOZA

Retinitis pigmentoza (RP), farklı klinik ve genetik özelliklere sahip oldukça heterojen karakterli dejeneratif retina hastalığıdır. Hastalıkta rod fotoreseptörlerinin kaybını konların kaybı izler, takiplerde fotoreseptör dejenerasyonuna RPE kaybı da eklenmektedir. Retinitis pigmentoza olgularında farklı FOF paternleri tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda retinitis pigmentoza olgularının çoğunda, makülayı çevreleyen hiperotoflöresan halkanın olduğu gösterilmiştir.²⁸⁻³¹ Bu hiperotoflöresan halka normal ve anormal retina dokusu arasında bir hat teşkil etmekte ve bu hattın içinde kalan alan sağlıklı retina dokusuna karşılık gelmektedir (Resim 7).

Hiperotoflöresan halka dışında kalan alan oftalmoskopik olarak normal gözükse bile fonksiyon görmez. Retinitis pigmentozalı hastaların takiplerinde FOF görüntüleme kullanarak, bu hiperotoflöresan halkanın boyutunun ölçümü ile korunan retinal alan ve görme prognozu hakkında bilgi sahibi olunabilir.

Robson ve ark.,³² yaptığı bir çalışmada, halkanın radiusunun boyutu ile PERG'nin P50 komponenti arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Yine hiperotoflöresan halkanın dışında otoflöresans sinyali alınmayan olgularda, halka boyutundan bağımsız olarak prognoz daha kötü olduğu izlenmiştir.^{32,33} (Resim 8). İzlem süresinde halka içindeki normal FOF alanının kaybı ve halkanın daralması da olumsuz görsel prognoz ile birlikte. OKT'de, halka içindeki alandaki alanda IS/OS bandı ve ELM normal olarak izlenirken, halka dışındaki alanda retinal duyarlılıkta azalma ve IS/OS bandında kayıp saptanmıştır.²⁹

Son zamanlarda yapılan FOF çalışmalarında, farklı alt tiplerde (santralden otoflöresans alınmayan ve halkanın olmadığı olgularda) öncelikli olarak RPE'nin tutulduğuna dair yorumlar da yapılmaktadır.²⁸ Her iki göz arasındaki hiperflöresan halkaların simetrisi dikkat çekicidir (Resim 7,8).

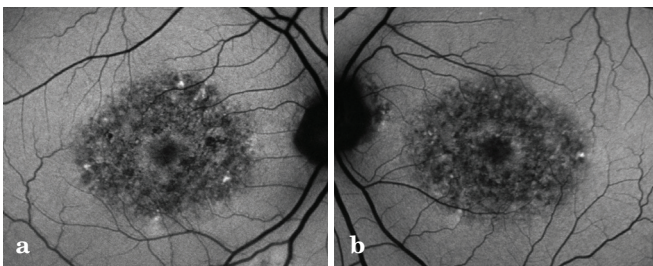


Resim 9a,b: Familial dominant drusen olgusunda drusenlere bağlı artmış otoflöresans görünümü (a). Karşılık gelen near-infrared otoflöresans görüntüsü (b).

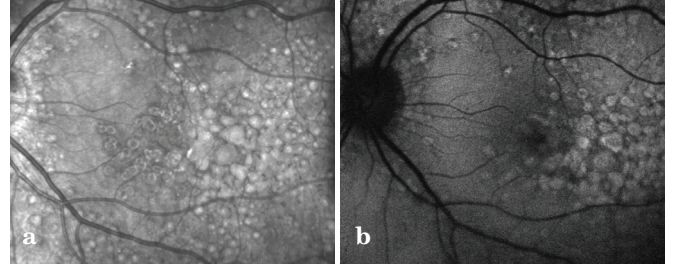
Yine son yıllarda yapılan bir çalışmada, FOF'un konjenital durağan gece körlüğü (CSNB) olguları ile retinitis pigmentosa olgularını birbirinden ayırmada faydalı olduğu gösterilmiştir. Retinitis pigmentozanın başlangıç evrelerinde oftalmoskopik bulgular tipik olmayıp, bazen bu iki tablo birbiri ile karışabilmektedir. Tam alan elektrofizyoloji testi altın standart olmakla birlikte, özellikle çocuk olgularda ERG kaydında sorunlar olabilmektedir. FOF ve OKT'nin kullanıldığı bu çalışmada, CSNB'li olguların fundus otoflöresansında tipik bir bulgu izlenmezken, tüm RP'li olgularda hiperotoflöresan halka saptanmıştır. Yine RP'li olgularda hiperotoflöresan geçiş zonunun olduğu alanda, spektral domain OKT ile dış nükleer, dış limitan membran ve IS/OS bandında bozukluk saptanmıştır.³⁴

FAMİLYAL DOMİNANT DRUSEN

Ailevi dominant drusen genellikle genç yaşlarda kendini gösterir. Drusenler tipik olarak vasküler arkadların ötesine ve optik sinirin nazaline kadar uzanır. Klinik görünümleri; az sayıda geniş olan lezyonlardan, bazal laminer ya da kütiküler drusen şeklinde tarif edilen çok sayıda nokta şeklinde olanlara kadar çeşitlilik gösterir. FOF görüntüleme ile dominant drusen ve yaşa bağlı maküla dejenerasansında görülen drusenin ayırıcı tanısı yapılabilmektedir. Ailevi dominant drusende, arkadların dışına kadar uzanan drusenlerde kısa dalga boyu FOF'da (Resim 9a,b) ve infrared görüntüde (Resim 10) hiperotoflöresan görünüm izlenirken, near-infrared otoflöresansda bu lezyonlar hipootoflöresan olmaktadır (Resim 9a,b). Bu gözlem, yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda görülen küçük ve sert drusenlerin tersidir.



Resim 11a,b: Kon distrofilili olgunun her iki gözünde FOF'da hedef tahtası makulopati görüntüsü.



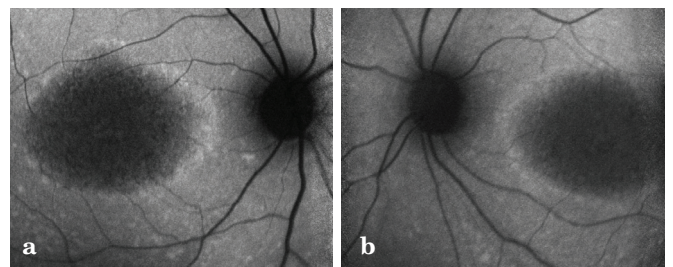
Resim 10a,b: Familial dominant drusenli olgunun infrared görüntüsü (a). Buna karşılık gelen FOF resminde geniş druzenlere bağlı hiperotoflöresan odaklar (b).

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda, kısa dalga boyu fundus otoflöresans görüntülemeye drusenler genellikle normal yada azalmış otoflöresan görüntü vermektedir.^{35,36}

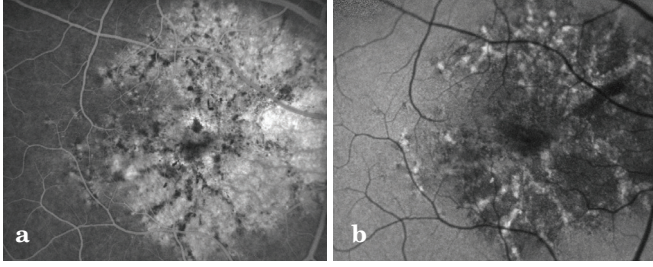
KON DİSTROFİSİ

Kon ve kon-rod distrofisi; görme derecesinde ilerleyici kayıp, diskromatopsi ve fotofobi semptomlarına santral skotom ve periferik alan patolojilerinin eşlik ettiği oldukça heterojen karakterli bir retina distrofisidir. Oftalmoskopik bulgular genellikle makülaya sınırlıdır. Elektrofizyolojik testlerde skotopik ERG yanıtında hafif etkilenme ile birlikte fotopik tam alan ERG cevabında tipik olarak uzama ve amplitüt düşüklüğü saptanır.

Kon distrofilili olguların FOF görüntüleri her zaman tipik bulgu vermeyebilir. Makülada hedef tahtası makulopati, yada diffüz hipootoflöresans izlenebilirken, bazı olgularda non-spesifik foveal hiperotoflöresans görülür.³⁷ Hedef tahtası makulopatisi'nde RPE atrofi alanı ile uyumlu olacak şekilde santralde benekli azalmış otoflöresans, etrafında ise artmış hiperotoflöresan band izlenmektedir (Resim 11). Daha ileri evrede ise, santral alanda atrofi nedeni ile diffüz bir hipootoflöresans alan görülür. Hiperotoflöresan halka bu evrede de atrofi alanının etrafında görülebilmektedir (Resim 12). Bu halkanın varlığı retinitis pigmentozaya özgü bir durum değildir. Yapılan çalışmalarda con-rod distrofisi, x'e bağlı juvenil retinoskizis, Leber'in konjenital amarozi gibi hastalıklarda da perifoveal annular halka varlığı bildirilmiştir.³⁸⁻⁴⁰



Resim 12a,b: Kon distrofilili olgunun her iki gözünde ileri evrede FOF'da: santralde geniş diffüz hipootoflöresans, etrafında hiperotoflöresan halka.

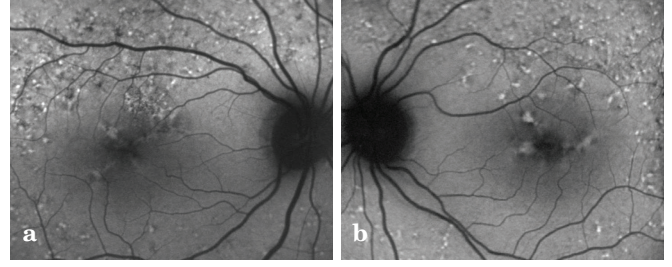


Resim 13a,b: Kelebek şekilli distrofli olgunun her iki gözünün FA ve FOF görüntüleri. FA'de hipoflöresan çizgiler ve etrafındaki depigmentasyon alanı (a). FOF'da hipootoflöresan alanla çevrilmiş hiperotoflöresans çizgiler görülmektedir (b).

Özellikle retinitis pigmentozalı olgularda bu halkanın daralması, geride kalan sağlıklı alanın azalması anlamı taşırken,³¹ RPGR ve RIMS1 mutasyonu olan kon-rod distrofli olgularda halkanın genişlemesi ile maküler fotoreseptör disfonksiyonunun sınırının da genişlediğini gösterilmiştir.⁴¹ Yine rod-kon distrofinin tersine, özellikle ileri yaş kon distrofilerinde parafoveal artmış otoflöresan halka, korunmuş alanı değil atrofi alanını da çevreleyebilmektedir. Elektrofizyoloji ile FOF bulgularının karşılaştırıldığı bir çalışmada, süpernormal rod cevabının olduğu kon distrofi olgularının, öküz gözü makulopati, santral atrofi yada artmış foveal otoflöresans gibi geniş otoflöresan anormallikleri gösterdiği bildirilmiştir.⁴² Bu nedenle olguların ayırımında elektrofizyolojik testler halen önemli yer tutmaktadır.³²

PATERN DİSTROFİLER

Patern distrofiler (PD), ağırlıklı olarak makülada yerleşen, sarı renkli depozitlerle ve pigment birikimleri ile karakterize, fenotipik ve genotipik olarak oldukça heterojen bir hastalık grubudur. Çoğunda peripherin /RDS geninde mutasyon vardır.^{43,44} Hastalık Gass tarafından 5 gruba ayrılmıştır. Bunlar sırasıyla adult vitelliform maküler distrofi (AVD), stargardt-fundus flavimakülatosa benzeri multifokal PD, kelebek şekilli PD, retiküler distrofi, fundus pulverulentusdur. Hastalık genelde orta yaşlarda ortaya çıkar ve görme uzun yıllar stabil kalabilir; fakat ileri yaş grubunda santralde gelişen atrofi nedeni ile ciddi görme kaybı oluşabilir.



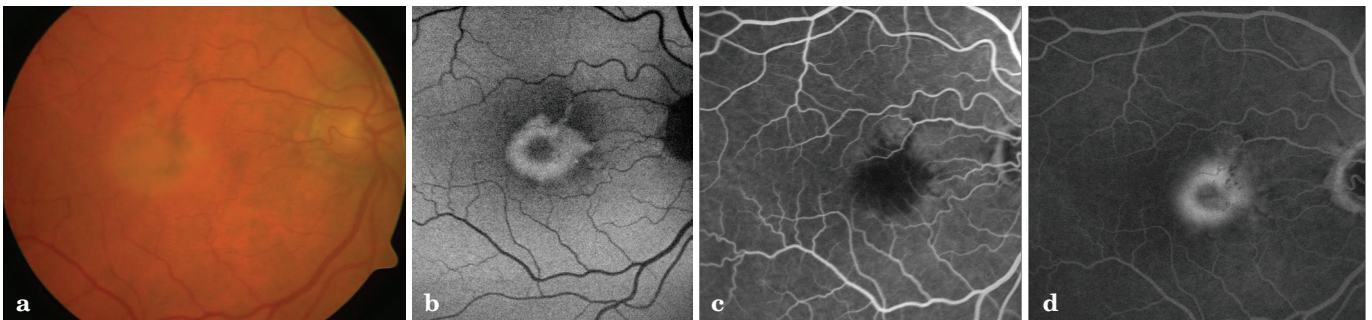
Resim 14a,b: Multifokal patern distrofli olgunun her iki gözüne ait FOF görüntüleme arkad içinde ve çevresinde beneklere ait artmış otoflöresans izlenmektedir.

EOG subnormal olarak saptanırken; ERG, renkli görme ve karanlık adaptasyon değerleri normal sınırlarda olur.

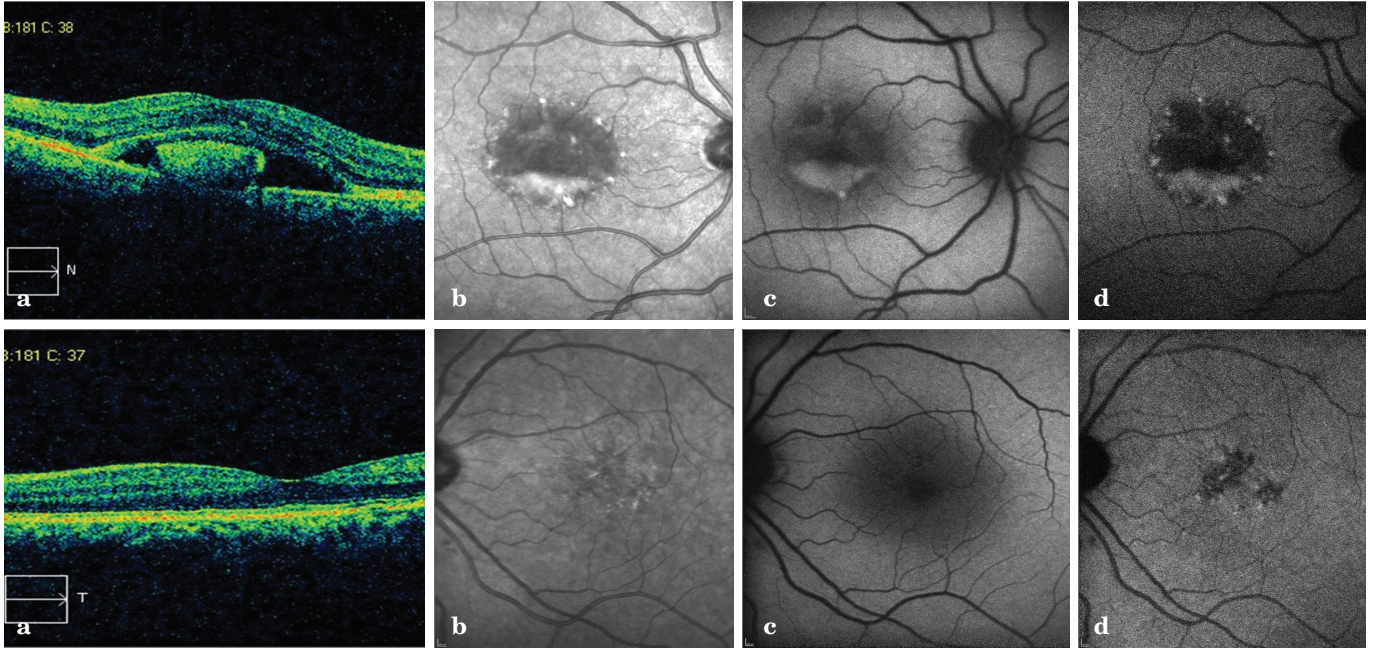
1. Kelebek Şekilli Patern Distrofi: Kelebek şekilli patern distrofide, depigmentasyon zonu ile çevrilmiş benekli pigment paterni mevcuttur. Genotipik olarak heterojen bir hastalık grubudur. Literatürde peripherin/RDS mutasyonu olan bir olguda histopatolojik muayenede RPE'de artmış lipofusin saptanmıştır.⁴⁵ Görme keskinliği normal ya da hafif azalmıştır. Fakat ilerleyen dönemlerde atrofilerin belirginleşmesi ile görme keskinliği azalabilir. Görsel olarak kelebek şeklini andıran lezyonun FA görüntülerinde pigmentli çizgiler hipoflöresan olarak izlenirken (Resim 13a,b), buna karşılık gelen FOF görüntüleme melanolipofusin yapısına bağlı olarak hiperotoflöresans izlenmektedir (Resim 13b,b'). Yine çizgilerin etrafındaki depigmentasyon alanı FA'de parlak floresans verirken, FOF görüntüsünde azalmış otoflöresans olarak kendini göstermektedir (Resim 13).

2. Stargardt/Fundus Flavimakülatosa Benzeri Multifokal Patern Distrofi: Multifokal PD, sıklıkla peripherin/RDS mutasyonu sonucu gelişir ve fenotipik olarak Stargardt/Fundus flavimakülatosa oldukça benzerlik gösterir.

FOF görüntüleme, arkad çevresinde ve makülada, sınırında azalmış otoflöresans olan hiperotoflöresan benekler izlenir (Resim 14). Hastalığın ilerleyen dönemlerinde bu benekler daha konfluen hale gelerek, halka şeklinde maküla ve optik diski çeviren hipootoflöresan yamalar oluşturur.⁴³



Resim 15a-d: Adult vitelliform distrofli olgunun sırayla renkli fundus (a), FOF (b), erken (c) ve geç evre FA (d) görüntüleri. FA'de hiperflöresan izlenen lezyon, FOF görüntüleme hiperotoflöresan izlenmektedir.



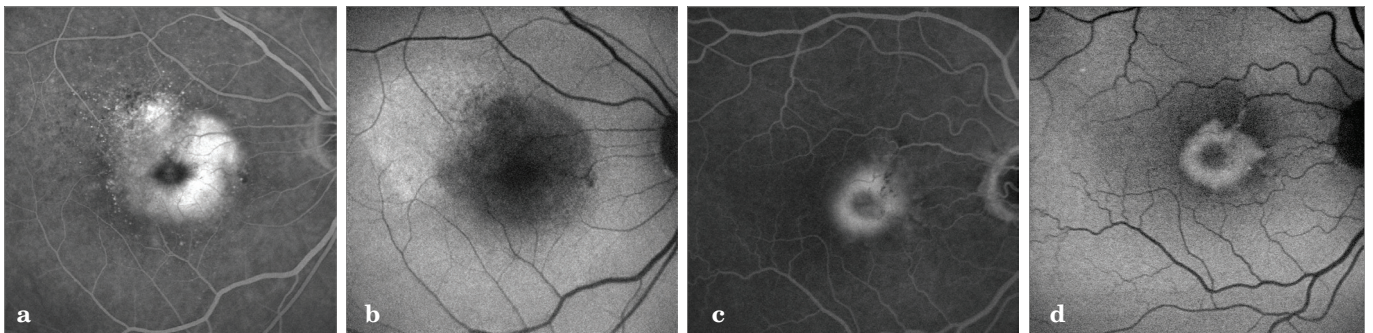
Resim 16-17 a-d: Adult vitelliform distrofi olgusunun sağ (Resim 16) ve sol gözlerinin (Resim 17) sırasıyla OKT (a), IR reflektans (b), kısa dalga boyu FOF (c) ve near-infrared FOF (d) görüntüleri. Sağ gözde kısa dalga boyu FOF görüntülemeye psödohipopiyon şeklinde seviye veren hiperotoflöresan lezyon izlenirken (Resim 16c), sol gözde kısa dalga boyu FOF'da normal görüntü vermektedir (Resim 17c). Near-infrared FOF kesitinde ise lezyonla uyumlu hipootoflöresan lezyon izlenebilmektedir (Resim 17d).

Hastalığın başlarında halka merkezinde artmış otoflöresan izlenirken ilerleyen dönemlerde atrofiye bağlı hipootoflöresans görülür. Bu olgularda Stargard'dan farklı olarak, peripapiller alanda da tutulum görülür. Multifokal PD'de genellikle peripherin/RDS mutasyonu mevcuttur; fakat genetik analizin yapılamadığı olgularda ayırıcı tanı; hastalığın otozomal dominant geçiş göstermesi, göreceli olarak geç yaşta başlaması, görme düzeyinin iyi olması, FOF'ta peripapiller korunmuş alanın bulunmaması ve FA'de karalık koroid bulgusunun olmayışı yol gösterici olabilir.⁴³

3. Adult Vitelliform Maküler Distrofi: Pattern distrofilerin en sık görülen formudur. Genetik heterojenite gösteren polimorfik bir hastalıktır. Yapılan genetik analizlerde sıklıkla RDS geninde yada bestrophin geninde mutasyon saptanmıştır.⁴⁶ Adult vitelliform maküla distrofide histopatolojik olarak RPE'de düzensizlik ve hiperplazi, subretinal ekstraselüler debrisi⁴⁷ ya da lipofusin birikimi daha önceki çalış-

malarda gösterilmiştir.⁴⁸ Lezyonlar genellikle bilateral sarı renkli, bir disk çapından küçük, merkezinde pigmentasyon içeren subfoveal birikimler şeklinde kendini gösterir.¹⁵ FOF görüntülemeye santraldeki birikime karşılık gelen alan hiperotoflöresandır. Bazı olgulardaki lezyonlar Best vitelliform distrofisi'ndeki evrelere benzer şekilde santraldeki birikim klasik yuvarlak yada oval şekilden (Resim 15,16) lezyonun zaman içinde değişimi ile psödohipopiyon yada çırpılmış yumurta görünümüne dönebilir (Resim 17).

Yine takiplerde skar gelişimi ile görmede düşme olabilir. Parodi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, fokal birikime göre yamalı otoflöresans gösteren olgular daha düşük görme keskinliği ve retinal sensitivite ile ilişkili bulunmuştur. Near-infrared otoflöresans görüntüleme, bu olguların tanısında oldukça duyarlıdır. Kısa dalga boyu otoflöresansda görülmeyen lezyonların bir kısmı near-infrared FOF'da görülebilir (Resim 17).



Resim 18 a-d: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (Resim 18a,b) ve adult vitelliform distrofi (Resim 18c-d) olgusunun FA (Resim 18a,c) ve FOF görüntüleri (Resim 18b,d). FA'de her iki grupta lezyon hiperflöresan iken; FOF görüntülemeye YBM olgusunda (Resim 18b) hipotoflöresan görünüm, AVD olgusu (Resim 18d) hiperotoflöresan görünüm izlenmektedir.

Parodi ve ark.,⁴⁹ adult vitelliform distrofilili olgularda yaptığı bir çalışmada, near-infrared FOF'ın lezyonu tanımlamadaki sensitivitesi %100, kısa dalga boyu FOF'un sensitivitesi ise %86 olarak bulunmuştur.

Adult vitelliform maküla distrofisi, yaş tip maküla dejenerasyonun ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken patolojilerden birisidir. Vitelliform lezyonlara koroid neovaskularizasyonu düşünülerek hatalı tedaviler uygulanabilmektedir. Fundus otoflöresans görüntüleme bu iki hastalığın ayırımında oldukça faydalı ve pratik kabul edilebilecek bilgiler vermektedir. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda FA'de membrana bağlı hiperflöresans mevcut iken (Resim 18a), AVD'de de lezyonun boyanmasına bağlı aynı şekilde hiperflöresans izlenir (Resim 18b). Fakat FOF'da CNV blokaja bağlı olarak hipootoflöresans görüntü varken (Resim 18b), vitelliform lezyonda (Resim 18d) hiperotoflöresans görülür.

SONUÇ

Fundus otoflöresans görüntüleme, lipofusin birikiminin yada RPE atrofisinin olduğu retinal hastalıklarının tanısı ve takibinde önemli yer tutmakta ve oftalmoskopiye kıyasla daha çok lezyonu gösterebilmektedir. Retina distrofilerinde, fundus otoflöresansla mfERG ve PERG gibi elektrofizyolojik testlerin anlamlı korelasyonu otoflöresans anormalliklerinin fonksiyonel bozuklukları saptamadaki önemini göstermiştir. Fakat farklı hastalık gruplarının geç evrelerinde ve yaşa bağlı retina dejenerasyonu gibi diğer retina hastalıklarında, RPE kaybına bağlı olarak benzer bulgular verebildiğinden, ayırıcı tanıda özellikle elektrofizyolojik testlerle ve genetik analiz ile kombine edilmelidir. Günümüzde RPE ve fotoreseptör kompleksi hakkında verdiği faydalı bilgiler nedeni ile tedavi sonuçlarının değerlendirildiği klinik çalışmalarda da yer almaya başlayan FOF görüntüleme ile, henüz makülasında normal otoflöresans gösteren distrofilili olguları erken dönemde saptanarak; gen tedavisinin klinik kullanımının yaygınlaştığı günümüzde uygun aday bulunması da kolaylaşacaktır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Von Rückmann A, Fitzke FW, Bird AC. Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope. *Br J Ophthalmol* 1995;79:407-12.
2. Wabbers B, Demmler A, Paunescu K, et al. Fundus autofluorescence in children and teenagers with hereditary retinal diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:36-45.
3. Boon JF, Klevering BJ, Keunen JE, et al. Fundus autofluorescence imaging of retinal dystrophies. *Vision Res* 2008;48:2569-77
4. Delori FC, Dorey CK, Staurengi G, et al. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol and Visual Sci* 1995;36:718-29.
5. Radu RA et al. Reductions in serum vitamin A arrest accumulation of toxic retinal fluorophores.: a potential therapy for treatment of lipofuscin-based retinal diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4393-401.
6. Lorenz B, Wabbers B, Wegscheider E, et al. Lack of fundus autofluorescence to 488 nanometers from childhood on in patients with early-onset severe retinal dystrophy associated with mutations in RPE65. *Ophthalmology* 2004;111:1585-94.
7. Katz ML, Drea CM, Eldred GE, et al. Influence of early photoreceptor degeneration on lipofuscin in the retinal pigment epithelium. *Exp Eye Res* 1986; 43:561-73.
8. Sparrow JR, Nakanishi K, Parish CA. The lipofuscin fluorophore A2E mediates blue light-induced damage to retinal pigmented epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1981-9.
9. Bakall B, Radu RA, Stanton JB, et al. Enhanced accumulation of A2E in individuals homozygous or heterozygous for mutations in BEST1 (VMD2). *Exp Eye Res* 2007;85:34-43.
10. Zhuk SA, Edwards AO. Peripherin/RDS and VMD2 mutations in macular dystrophies with adult-onset vitelliform lesion. *Mol Vis* 2006;12:811-5.
11. Sodi A, Bini A, Passerini I, et al. Different patterns of fundus autofluorescence related to ABCA4 gene mutations in Stargardt disease. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010;41:48-53.
12. Eagle RC Jr, Lucier AC, Bernardino VB Jr, et al. Retinal pigment epithelial abnormalities in fundus flavimaculatus: a light and electron microscopic study. *Ophthalmology* 1980;87:1189-200.
13. Lopez PF, Maumenee IH, de la Cruz Z, et al. Autosomal-dominant fundus flavimaculatus. Clinicopathologic correlation. *Ophthalmology* 1990;97:798-809.
14. Frangieh GT, Green WR, Fine SL. A histopathologic study of Best's macular dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1115-21.
15. Vine AK, Schatz H. Adult-onset foveomacular pigment epithelial dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1980;89:680-91.
16. Marmorstein AD, Marmorstein LY, Rayborn M, et al. Bestrophin, the product of the Best vitelliform macular dystrophy gene (VMD2), localizes to the basolateral plasma membrane of the retinal pigment epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:12758-63.
17. Wabbers B, Preising MN, Kretschmann U, et al. Genotype-phenotype correlation and longitudinal course in ten families with Best vitelliform macular dystrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1453-66.
18. Chung JE, Spaide RF. Fundus autofluorescence and vitelliform macular dystrophy. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1078-9.
19. Jarc-Vidmar M, Kraut A, Hawlina M. Fundus autofluorescence imaging in Best's vitelliform dystrophy. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2003;220:861-7.
20. Spaide RF, Noble K, Morgan A, et al. Vitelliform macular dystrophy. *Ophthalmology* 2006;113:1392-400.
21. Batioglu F, Ozmert E, Suren E, et al. Intravitreal Ranibizumab for the Treatment of Choroidal Neovascularization in Best's Vitelliform Macular Dystrophy. *J Med Cases* 2012;3:250-3.
22. Steinmetz RL, Garner A, Maguire JI, et al. Histopathology of incipient fundus flavimaculatus. *Ophthalmology* 1991;98:953-6.
23. Lois N, Holder GE, Bunce C, et al. Phenotypic subtypes of Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol* 2001;119:359-69.
24. Rotenstreich Y, Fishman GA, Anderson RJ. Visual acuity loss and clinical observations in a large series of patients with Stargardt disease. *Ophthalmology.* 2003;110:1151-8.
25. Lois N, Halfyard AS, Bird AC, et al. Fundus autofluorescence in Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Am J Ophthalmol* 2004;138:55-63.
26. Sodi A, Bini A, Passerini I, et al. Different patterns of fundus autofluorescence related to ABCA4 gene mutations in Stargardt disease. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2010;41:48-53.

27. Gerth C, Andrassi-Darida M, Bock M, et al. Phenotypes of 16 Stargart macular dystrophy/fundus flavimaculatus patients with known ABCA4 mutations and evaluation of genotype-phenotype correlation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:628-38.
28. Murakami T, Akimoto M, Ooto S, et al. Association between abnormal autofluorescence and photoreceptor disorganization in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 2008;145:687-94.
29. Wakabayashi T, Sawa M, Gomi F, et al. Correlation of fundus autofluorescence with photoreceptor morphology and functional changes in eyes with retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol* 2010;88:177-83.
30. Lima LH, Cella W, Greenstein VC, et al. Structural assessment of hyperautofluorescent ring in patients with retinitis pigmentosa. *Retina* 2009;29:1025-31.
31. Robson AG, Saihan Z, Jenkins SA, et al. Functional characterization and serial imaging of abnormal fundus autofluorescence in patients with retinitis pigmentosa and normal visual acuity. *Br J Ophthalmol* 2006;90:472-9.
32. Robson AG, Michaelides M, Saihan Z, et al. Functional characteristics of patients with retinal dystrophy that manifest abnormal parafoveal annuli of high density fundus autofluorescence; a review and update. *Doc Ophthalmol* 2008;116:79-89.
33. Popovic P, et al. Abnormal fundus autofluorescence in relation to retinal function in patients with retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:1018-27.
34. Chen RW, Greenberg JP, Lazow MA, et al. Autofluorescence Imaging and Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Incomplete Congenital Stationary Night Blindness and Comparison with Retinitis Pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 2011;13.
35. Bindewald A, Bird AC, Dandekar SS. Classification of fundus autofluorescence patterns in early age-related macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:3309-14.
36. Von Rückmann A, Schmidt KG, Fitzke FW, et al. Fundus autofluorescence in patients with hereditary macular dystrophies, malattia leventinese, familial dominant and aged-related drusen. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1998;213:81-6.
37. Wang NK, Chou CL, Lima LH, et al. Fundus autofluorescence in cone dystrophy. *Doc Ophthalmol* 2009;119:141-4.
38. Scholl HP, Chong NH, Robson AG, et al. Fundus autofluorescence in patients with leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2747-52.
39. Tsang SH, Vaclavik V, Bird AC, et al. Novel phenotypic and genotypic findings in X-linked retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 2007;125:259-67.
40. Downes SM, Holder GE, Fitzke FW, et al. Autosomal dominant cone and cone-rod dystrophy with mutations in the guanylate cyclase activator 1A gene-encoding guanylate cyclase activating protein-1. *Arch Ophthalmol* 2001;119:96-115.
41. Robson AG, Michaelides M, Luong VA, Holder GE et al. Functional correlates of fundus autofluorescence abnormalities in patients with RPGR or RIMS1 mutations causing cone or cone rod dystrophy. *Br J Ophthalmol* 2008;92:95-102.
42. Michaelides M, Holder GE, Webster AR, et al. A detailed phenotypic study of cone dystrophy with supernormal rod ERG. *Br J Ophthalmol* 2004;89:332-9.
43. Boon CJ, van Schooneveld MJ, den Hollander AI, et al. Mutations in the peripherin/RDS gene are an important cause of multifocal pattern dystrophy simulating STGD1/fundus flavimaculatus. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1504-11.
44. Francis PJ, Schultz DW, Gregory AM, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity in pattern dystrophy. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1115-9.
45. Zhang K, Garibaldi DC, Li Y, et al. Butterfly-shaped pattern dystrophy: A genetic, clinical, and histopathological report. *Archives of Ophthalmology* 2002;120:485-90.
46. Allikmets R, Seddon J, Bernstein PS, et al. Evaluation of the Best disease gene in patients with age-related macular degeneration and other maculopathies. *Hum Genet* 1999;104:449-53.
47. Jaffe GJ, Schatz H. Histopathologic features of adult-onset foveomacular pigment epithelial dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1988;106:958-60.
48. Dubovy SR, Hairston RJ, Schatz H, et al. Adult-onset foveomacular pigment epithelial dystrophy: Clinicopathologic correlation of three cases. *Retina* 2000;20:638-49.
49. Parodi MB, Iacono P, Pedio M, et al. Autofluorescence in adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Retina* 2008;28:801-7.