

# IV bölüm

## Retinanın Hamartomatöz Lezyonları ve Retinal Vasküler Tümörler

Dr. Murat HASANREİSOĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Beşevler - Ankara  
rmurat95@yahoo.com

### Önsöz

Hamartom, bir bölgedeki normal dokunun anormal çoğalmasdır. Retinanın hamartomatöz lezyonları arasında retina ve retina pigment epitelinin kombine hamartomu (RRPEKH), retina ve optik diskin astositik hamartomu, retina pigment epitelinin basit hamartomu yer alırlar.

Özel sayımızın, bu bölümünde iki olgu sunumu çalışmasında daha detaylı tartışılacak olan retina ve retina pigment epitelinin kombine hamartomları nadir intraokuler tümörlerdendir. İlk tanımlanmadıkları yıllarda, bu hafif kabarık, az pigmentli lezyonların koroidal melanomlarla ayırıcı tanısında zorluklar mevcuttu. O yıllarda bazı olguların gözleri muhtemel melanom şüphesi sebebi ile enukleasyona gitmiş ve bunun sonucunda bu lezyonların histopatolojisi açıklığa kavuşmuştur.

Bu histopatolojik bulgular; retina ve optik sinir kalınlaşması, RPE kordları, bantları ve tabakaları ile infiltrate displastik glial vasküler dokular, lezyon altında RPE tabakasının reduplikasyonu, ve lezyonu ön yüzünde köprülenmeler yapan fibröz doku proliferasyonu olarak tanımlanmışlardır.<sup>1,2</sup> Klinik özellikleri ise ilk olarak Gass tarafından 7 olguda tanımlandıktan sonra<sup>3</sup>, 1984'te "Macula Society Research Committee" 60 gözde RRPEKH' nin klinik bulgularını daha detaylı biçimde ortaya koymuştur.<sup>4</sup> RRPEKH' lar başlarda sistemik hastalıklarla ilişkisi bulunmayan izole bir durum olarak düşünülselerde, artık nörofibromatöz tip 2'li olgularda artmış oranda birlikteliği bilinmektedir.<sup>5</sup> Ayrıca nörofibromatöz tip 16, Gorlin Goltz sendromu<sup>7</sup>, Poland anomalisi<sup>8</sup>, brakiyo-oküloşefalik sendrom<sup>9</sup>, juvenil nazofaringeal anjiyofibrom<sup>10</sup> ile birliktelikleri bildirilmiştir.

Genellikle unilateraldirler. Schachat ve ark.<sup>4</sup> tanı yaşını 15 olarak bulmuşlardır, fakat değişik merkezlerde yapılan değişik çalışmalarda bu oran farklılıklar arz etmekte ve 2 haftalık bebekler dahi tanı alabilmektedirler. RRPEKH' lu olgularda görme kaybı optik disk, papillomakuler demet ve fovea tutulumuna bağlıdır.

Epiretinal membran formasyonuna bağlı olarak maküler distorsiyon gelişmektedir. RRPEKH' ları koroidal neovaskularizasyonu, vitreus hemorajisi, retinoskizis ve maküler delik oluşumuna sebep olabilmektedirler.

RRPEKH tedavisinde periyodik izlem önemlidir. Amblyopi tedavisi mutlaka yapılmalıdır. Gass tarafından tanımlandığından bu yana RRPEKH' ların cerrahi tedavi sonuçları çelişkiler içermektedir. Yapılan muhtelif çalışmalarda, pars plana vitrektomi ile epiretinal membran soyulması cerrahisinin tedavide sınırlı rolünün olduğu bildirilmiştir. Diğer bazı çalışmalarda uzun süren az görme ve ambliyopinin cerrahi sonrası görme olumsuz etkileri üzerinde durulmuştur.<sup>11</sup>

Schachat ve ark.'nın<sup>4</sup> çalışmasında 60 olgudan 3'üne cerrahi tedavi uygulanmış ve sadece bir olguda görme artışı saptanmıştır. Fakat daha yeni çalışmalarda erişkinlerde<sup>12</sup> ve pediatrik<sup>13</sup> grupta daha iyi cerrahi sonuçlar bildirilmektedir. Bu olgularda yapılacak cerrahide, özellikle daha küçük çocuklarda, plazmin yardımı ile yapılan membran soyulmasının da önemi üzerinde duran çalışmalar mevcuttur.<sup>14</sup>

Retinanın belli başlı vasküler tümörleri retinal kapiler hemanjiyomları (RKH), retinal kavernöz hemanjiyomları, retinal arteriyovenöz bağlantıları (Wyburn-Mason sendromu) ve retinal vazoproliferatif tümörlerini içerir.

Özel sayımızın bu bölümünde Von Hippel Lindau hastalığına bağlı retinal kapiller hemanjiomlar 3 adet olgu sunumu ile tartışılmaktadır.

Von Hippel-Lindau (VHL) hastalığı benign ve malign tümörlerin gelişimine yol açabilen, kalıtsal, otozomal dominant bir multi-sistem kanser sendromudur.<sup>15</sup> Yol açabildiği tümörler arasında santral sinir sistemi hemanjioblastomları (retina, serebellum, spinal kord, beyin sapı), renal kistler, ve berrak hücreli karsinomlar, feokromasitomlar, pankreas kistleri, epididim kistadenomları yer almaktadırlar. Retinal kapiller hemanjioblastomlar (RKH) bir çok olguda en sık ortaya çıkan tümörler arasındadırlar.<sup>16</sup>

RKH' lar karakteristik portakal-kırmızı renkli, küresel şekilli, dilate besleyici ve boşaltıcı damarlar içeren benign tümörlerdir.<sup>17</sup> Genelde yavaş büyüme eğiliminde olsalar da bazen eksudatif ve traksiyonel etkileri ile gözün normal yapılınsının bozulmasına ve görme kaybına yol açabilmektedirler.<sup>18</sup>

VHL hastalığı tanısı; aile hikayesi (+) olan olgularda, ek olarak SSS hemanjioblastomları veya RKH'lar, renal hücreli karsinomlar, feokromasitom, pankreatik kist veya tümörler, epididimal kistadenomlardan en az birinin bulunması ile; aile hikayesi (-) olan olgularda ise SSS hemanjioblastomları veya RKH'larına ek olarak bir veya daha fazla sayıda tümörün varlığı (renal hücreli karsinomlar, feokromasitom, pankreatik kist veya tümörler, epididimal kistadenomlardan herhangi biri veya birçoğu) ile konur.<sup>19</sup>

Ayrıca bir tümör süpresör gen olan VHL geninin mutasyonlarının da genetik olarak saptanması ve karakterize edilmesi de artık rahatlıkla yapılabilmektedir.<sup>20</sup> Hastalığın yüksek penetrans özelliği göz önüne alındığında, genetik olarak VHL mutasyonlarına sahip hemen her olgu zaman içinde hastalığın klinik bulgularını göstermektedirler. Bu nedenle Maher ve ark.<sup>21</sup> tarafından geliştirilen Cambridge protokolü, asemptomatik VHL hastalığı bulunan olgularda veya risk altındaki akrabalarında uygulanması lüzumlu olan bir protokoldür. Bu protokole göre bu hastalıktan etkilenmiş asemptomatik bireylere yılda bir fizik muayene, idrar testleri (24 saatlik idrarda vanilmandelikasit düzeyleri de dahil olmalı), direkt/indirekt oftalmoskopi, fundus florescein anjiyografi (FFA), renal ultrasonografi yaptırılmalıdır. Ayrıca 50 yaşına kadar her 3 yılda bir, 50 yaşından sonra her 5 yılda bir olmak kaydıyla, kranial magnetik rezonans görüntülemesi (MRG) veya bilgisayarlı tomografisi (BT), ve her 3 yılda bir abdominal BT çekilmesi önerilmektedir.

Risk altındaki akrabalara ise 5 yaşından itibaren yıllık indirekt veya direkt oftalmoskopi yapılması ve FFA çekilmesi, 15-40 yaşları arasında yine her 3 yılda bir, 40 yaşında sonra ise 5 yılda bir beyin MRG'si veya BT'si, ayrıca 20-65 yaşları arasında abdominal BT yine her 3 yılda bir önerilmektedir.<sup>21</sup> RKH' lu olguların tedavisinin ilk basamağını izlem oluşturmaktadır. Görmeyi tehdit eden hallerde tedaviye başlanması gerekmektedir. Bunun haricinde VHL hastalığında meydana gelen anjiomatöz proliferasyonda VHL proteinin major rolünün daha iyi anlaşılmasından sonra anti-anjiyogenik tedavilerin RKH regresyonunu mümkün kılabileceği düşünülmüştür.<sup>22</sup> Fakat literatürdeki farklı yayınlarda anti-VEGF tedavisi ile ilgili birbirinden farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır.

Sistemik<sup>23</sup> veya intravitreal<sup>24</sup> anti-VEGF tedavisinin yararlı olabileceğini ortaya koyan yayınlar olduğu gibi, bu tedavinin tümör regresyonuna etkisi olmadığını ancak sadece retinal eksudasyonu azalttığını iddia eden yayınlar da mevcuttur.<sup>25-26</sup> Bu nedenle halen RKH'ların ana tedavisi lazer fotokoagülasyon ve kriyoterapidir.

Seçilmiş olgularda transpupiller termoterapinin (TTT) sınırlı da olsa terapötik etkinliği gösterilmiştir.<sup>27</sup> Ayrıca fotodinamik terapi de özellikle juxtapapiller lezyonların tedavisinde etkinliği gösterilmiş tedavi seçeneklerinden birisidir.<sup>28</sup> Laser fotokoagülasyona, kriyoterapiye dirençli, büyük, agresif RKH'larda değişik tedavi seçenekleri üzerinde durulmaktadır. Bunlar arasında brakiterapi, eksternal radyoterapi ve vitreoretinal cerrahi yer almaktadır.<sup>29-31</sup>

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Vogel M.H., Zimmerman L.E. and Gass J.D.: Proliferation of the juxtapapillary retinal pigment epithelium simulating malignant melanoma. *Doc Ophthalmol.* 1969;26:461-481.
2. Theobald G.D., Floyd G. and Kirk H.Q.: Hyperplasia of the retinal pigment epithelium simulating a neoplasm: report of two cases. *Am J Ophthalmol.* 1958;45:235-240.
3. Gass J.D.: An unusual hamartoma of the pigment epithelium and retina simulating choroidal melanoma and retinoblastoma. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1973;71:175-183.
4. Schachat A.P., Shields J.A. and Fine S.L., et al. Combined hamartomas of the retina and retinal pigment epithelium. *Ophthalmology.* 1984;91:1609-1615.
5. Kaye L.D., Rothner A.D. and Beauchamp G.R., et al. Ocular findings associated with neurofibromatosis type II. *Ophthalmology.* 1992;99:1424-1429.
6. Vianna R.N., Pacheco D.F., Vasconcelos M.M., et al. Combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium associated with neurofibromatosis type-1. *Int Ophthalmol.* 2001;24:63-66.
7. De Potter P., Stanescu D., Caspers-Velu L., et al. Photo essay: combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium in Gorlin syndrome. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:1004-1005.
8. Stupp T., Pavlidis M., Bochner T., et al.: Poland anomaly associated with ipsilateral combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium. *Eye.* 2004;18:550-552.
9. Demirci H., Shields C.L. and Shields J.A.: New ophthalmic manifestations of branchio-oculo-facial syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2005;139:362-364.
10. Fonseca RA, Dantas MA, Kaga T, et al.: Combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium associated with juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Am J Ophthalmol.* 2001;132:131-132.
11. McDonald HR, Abrams GW, Burke JM et al.: Clinicopathologic results of vitreous surgery for epiretinal membranes in patients with combined retinal and retinal pigment epithelium hamartomas. *Am J Ophthalmol.* 1985;100:806-813.
12. Mason J.O.: III. Visual improvement after pars plana vitrectomy and membrane peeling for vitreoretinal traction associated with combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium. *Retina.* 2002;22:824-825.
13. Stallman JB.: Visual improvement after pars plana vitrectomy and membrane peeling for vitreoretinal traction associated with combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium. *Retina.* 2002;22:101-104.
14. Shields CL, Mashayekhi A, Dai VV et al.: Optical coherence tomographic findings of combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium in 11 patients. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:1746-1750.
15. Lonsler RR, Glenn GM, Walther M, et al.: von Hippel-Lindau disease. *Lancet.* 2003;361:2059-2067.
16. Singh AD, Shields CL, Shields JA.: von Hippel-Lindau disease. *Surv Ophthalmol.* 2001;46:117-142.
17. Chan CC, Chew EY, Shen D, et al.: Expression of stem cells markers in ocular hemangioblastoma associated with von Hippel-Lindau (VHL) disease. *Mol Vis.* 2005;11:697-704.
18. Webster AR, Maher ER, Moore AT.: Clinical characteristics of ocular angiomas in von Hippel-Lindau disease and correlation with germline mutation. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:371-378.
19. Melmon KL, Rosen SW.: Lindau's Disease. Review of the literature and study of a large kindred. *Am J Med.* 1964;36:595-617.
20. Stolle C, Glenn G, Zbar B, et al.: Improved detection of germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Hum Mutat.* 1998;12:417-423.
21. Maher ER, Iselius L, Yates JR, et al.: Von Hippel-Lindau disease: a genetic study. *J Med Genet.* 1991;28:443-447.
22. Wong W.T. and Chew E.Y.: Ocular von Hippel-Lindau disease: clinical update and emerging treatments. *Curr Opin Ophthalmol.* 2008;19:213-217.
23. Aiello LP, George DJ, Cahill MT, et al.: Rapid and durable recovery of visual function in a patient with von hippel-lindau syndrome after systemic therapy with vascular endothelial growth factor receptor inhibitor su 5416. *Ophthalmology.* 2002;109:1745-1751.
24. Ziemssen F, Voelker M, Inhoffen W, et al.: Combined treatment of a juxtapapillary retinal capillary haemangioma with intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy. *Eye.* 2007;21:1125-1126.
25. von Buelow M, Pape S, Hoerauf H.: Systemic bevacizumab treatment of a juxtapapillary retinal haemangioma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007;85:114-116.
26. Dahr SS, Cusick M, Rodriguez-Coleman H, et al.: Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy with pegaptanib for advanced von Hippel-Lindau disease of the retina. *Retina.* 2007;27:150-158.
27. Mochizuki Y, Noda Y, Enaida H, et al.: Retinal capillary hemangioma managed by transpupillary thermotherapy. *Retina.* 2004;24:981-984.
28. Golshevsky JR, O'Day J.: Photodynamic therapy in the management of juxtapapillary capillary haemangiomas. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2005;33:509-512.
29. Kreusel K.M., Bornfeld N. and Lommatzsch A., et al. Ruthenium-106 brachytherapy for peripheral retinal capillary hemangioma. *Ophthalmology* 1998;105:1386-1392.
30. Raja D., Benz M.S. and Murray T.G., et al.: Salvage external beam radiotherapy of retinal capillary hemangiomas secondary to von Hippel-Lindau disease: visual and anatomic outcomes. *Ophthalmology.* 2004;111:150-153.
31. Gaudric A., Krivosic V., Duguid G., et al. Vitreoretinal Surgery for Severe Retinal Capillary Hemangiomas in Von Hippel-Lindau Disease. *Ophthalmology.* 2011;118:142-149.