

İdiyopatik Koroidal Katlantı ve İntravitreal Bevacizumab Enjeksiyonuna Bağlı Retina Pigment Epitel Yırtığı Birlikteliği

Idiopathic Choroidal Folds Coexisting Retinal Pigment Epithelium Tears Following Intravitreal Bevacizumab Injection

Dilara ÖZKOYUNCU¹, Hasan KIZILTOPRAK¹, Kemal TEKİN¹, Mustafa KOÇ², Mehmet Yasin TEKE³

ÖZ

Koryoretinal katlantılar minör hipermetropiden, neoplastik, enfeksiyöz veya immünolojik gibi ciddi sistemik bozukluklara kadar değişen patolojilerle birliktelik gösteren nadir bir klinik bulgudur. Diğer sebepler gibi koryoretinal katlantılara bağlı gelişen koroidal neovasküler membran tedavi protokolünde anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) enjeksiyonları kullanılmaktadır. Ayrıca, güncel RPE yırtığı vakaları Anti-VEGF enjeksiyonlarıyla ilişkilendirilmiştir ve koroidal kıvrımları olan hasta popülasyonunda bu konularda yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Koroidal katlantı, retina pigment epitel yırtığı, bevacizumab.

ABSTRACT

Chorioretinal folds are a rare clinical finding which has associated with ranging from minor hyperopia to serious systemic disorders such as neoplastic, infectious, or immunologic. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) injections are used in the chorioretinal folds-related choroidal neovascular membrane treatment protocol like other causes. Besides, most current retina pigment epithelium tear cases have been associated with Anti-VEGF Injections and in the population of patients with choroidal folds, there are no adequate clinical trials in terms of these issues.

Key Words: Choroidal folds, retina pigment epithelium tear, bevacizumab.

GİRİŞ

Sklera iç yüzey alanındaki azalma nedeniyle bruch membranı, retina pigment epiteli ve dış retina katlarını da kapsayan koroidal katlantılar oluşmaktadır.¹ Koroidal katlantılar, koroidal neovasküler membran (KNVM) geliştiren patolojilerden biridir ve tedavi protokolünde Anti-Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) enjeksiyonları kullanılmaktadır. Yaşa bağlı makula dejeneresansı (YBMD) grubuna kıyasla KNVM tedavisinde daha az sayıda Anti-VEGF enjeksiyon gerektiği düşünülmektedir.¹ Yaygın olarak kullanılan intravitreal bevacizumab (Avastin®; Genentech, Inc., South San

Francisco, California) enjeksiyonlarına ikincil gelişen retina pigment epiteli (RPE) yırtığı²⁻⁴ ile ilgili birçok yayın mevcutken, koroidal katlantı bulunan hasta popülasyonunda bu konu açısından yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır. Nadir olduğunu düşündüğümüz bu birlikteliği, Retina birimimizde takip ettiğimiz olgumuz üzerinden sunmayı planlamaktayız.

OLGU SUNUMU

Retina birimimizde 2014 yılında, bilinen travma öyküsü ve sistemik hastalığı bulunmayan 70 yaşında kadın hastamıza

1- Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz, Ankara, Türkiye

2- Uz. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz, Ankara, Türkiye

3- Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 08.11.2017

Kabul Tarihi - Accepted: 08.01.2018

Ret-Vit 2018; 27: 377-380

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Dilara ÖZKOYUNCU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz, Ankara, Türkiye

Phone: +90 536 674 9595

E-mail: dilaraokoyuncu@gmail.com

idiyopatik koroidal katlantılar tanısı konuldu. Nisan 2016 yılında sağ gözde ani görme azalması gelişmesi üzerine yapılan muayenesinde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) Snellen eşeline göre sağ göz 2 metreden parmak sayma (mps), sol göz 0,4 idi. Her iki göz tansiyon oküler 14 mmHg idi. Sağ göz refraksiyonu +0.50 +0.50 95*, sol göz +0.50 105* idi. Biyomikroskopik muayenesinde ön segment doğal, dilate fundus muayenesinde sağ gözde yaklaşık 3 disk çapı boyutunda subretinal hemoraji ve hemoraji alanının periferinde koroidal katlantılar izlenmekteydi (Resim 1). Sol göz fundus muayenesinde ise, makulada RPE atrofisi ve çevresinde koroidal katlantılar izlenmekteydi (Resim 2). Sağ gözde KNVM gelişimi üzerine intravitreal bevacizumab (1.25 mg/0.05 ml) enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon sonrası

1. ay kontrolünde EDGK sağ göz 3 mps, sol göz 0,4 ve her iki göz tansiyon oküler 16 mmHg idi. Fundus muayenesinde sağ göz makuladaki subretinal hemoraji gerilemiş ancak inferiora yırtılarak kendi üzerine katlanan RPE ve superiora çıplak koroid izlenmekteydi (Resim 3). Optik koherans tomografide (OKT) de kendi üzerinde katlanan RPE hiperreflektan ve çıplak koroid alanında bruch membranı üzerine oturmuş nöral retina intakt izlenmekteydi (Resim 4). Fundus otofloresans görüntüleme de süperiora RPE kaybı nedeniyle hipo-otofloresans, inferiorunda RPE katlantısı hiperfloresans ve daha inferior ise subretinal hemoraji nedenli blokaj izlenmekteydi (Resim 5). Aylık kontrol muayenelerinde subretinal hemorajide çekilme ve OKT’de sıvı saptanmadığı için RPE yırtığı açısından sadece takip önerildi.



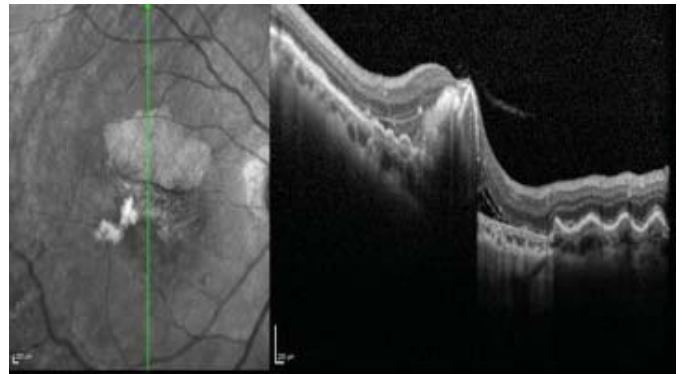
Resim 1. Koroidal katlantılar ve eşlik eden subretinal hemoraji.



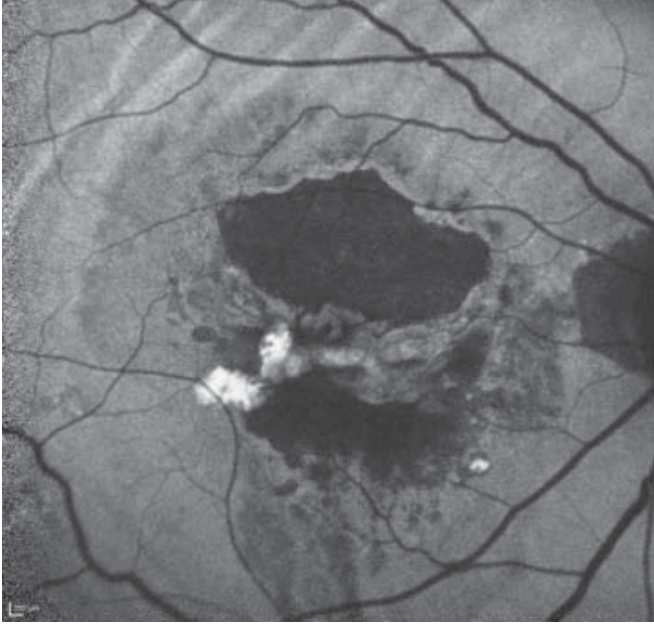
Resim 3. İntravitreal enjeksiyon sonrası RPE yırtığı gelişimi.



Resim 2. Koroidal katlantılar ve makulada RPE değişiklikleri.



Resim 4. RPE yırtığı OKT görüntüsü.



Resim 5. RPE yırtığı Fundus Otofloresans görüntüleme

TARTIŞMA

Koroidal katlantılar; anatomik olarak iç koroid, bruch, RPE tabakaları ve ikincil olarak üzerindeki nörosensöriyal tabaka ondulasyonları ile oluşmaktadır.¹ Skleranın iç katlarındaki yüzeyel azalma koroidal kalınlaşma ve kıvrımlara neden olmaktadır. Bu yüzeyel alanlardaki farklılık bruch membranı üzerinde gerilim ve stress oluşturarak koroidal katlantıları meydana getirmektedir.⁵ Koroidal katlantılar posterior sklerit, tümör, hipotoni, üveal effüzyon sendromu, tiroide bağlı göz hastalığı, hipermetropi, skleral çökertme cerrahisi, YBMD gibi oküler patolojilere veya neoplastik, immüno-lojik, enfeksiyöz gibi sistemik patolojilere işaret edebilen klinik bulgu olmakla beraber idiyopatik de olabilmektedir.¹ Bilateral koroidal katlantılar hipermetropi gibi benign oküler ve orbital patolojileri işaret ederken, unilateral olgular etyoloji açısından dikkatli araştırılmalıdır.⁶ Leahey ve ark., unilateral ve bilateral koroidal katlantıları karşıladıkları çalışmalarında bilateralite ile kadın cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptamışlardır.⁷ Bilateral koroidal katlantıları olan kadın hastamıza bilinen oküler veya sistemik ilişkili hastalıklar ekarte edilerek klinik ve görüntüleme yöntemleri yardımıyla idiyopatik koroidal katlantılar tanısı konulmuştur.

Olsen ve Ark., fundus floresin anjiyografi (FFA) sonuçlarını inceledikleri 22 hastada koroidal katlantı nedenli gelişen progressif makulopati için 3 evre tanımlamışlardır. Sadece hiper-hipofloresan ardışık koroidal katlantıların izlendiği Evre 1, ilave olarak bruch membran kırılmaları ve RPE atrofi-hiperplazi sonucu boyanma-pencere defekti Evre 2 olarak tanımlanmıştır. Klinik olarak luteal, sarı renkli maküler görünüm veya RPE atrofisine ilave baskın RPE hiperplazisi ve FFA görüntülemeye erken faz hipofloresans, geç

fazda boyanma ve kaynağı bilinmeyen geç faz sızıntı gibi okült KNVM benzeri bulgular ise Evre 3 olarak tanımlanmaktadır.¹ Olgumuz her iki göz evre 1 olarak takipli iken, 2 yıl sonra sağ göz evre 3, sol göz evre 2 olarak progresyon göstermiştir.

Haruyama ve Ark., indosiyanın yeşili anjiyografi ile inceledikleri koroidal katlantı olgularında venöz dilatasyon, vasküler konjesyon ve koroidal iskemik saptamıştır.⁸ Özellikle ileri yaşlarda yaşlanma etkisine ilave olarak koroidal kıvrımların oluşturduğu mekanik stress ve bruch membranı frajilitesindeki artış, maküler bölgedeki bruch membranını kırılmaya yatkın hale getirmektedir. Bruch membranındaki kırılmalar rölatif iskemik bir ortam yaratarak KNVM için ideal ortam oluşmaktadır.^{1,9} Hem ileri yaş hem de koroidal katlantılar additif bir iskemik ortam ile KNVM gelişim riskini arttırmaktadır. Dolayısıyla koroidal katlantılar KNVM gelişimi için klinik bulgu olarak düşünülmesi ve özellikle FFA, ICGA gibi görüntüleme yöntemleriyle yakın takip edilmelidir.

Pigment epitel dekolmanı doğal seyri olarak düşünülen RPE yırtığı nedenleri santral seröz koryoretinopati, gebelik toksemisi, oküler histoplazmozis sendromu, regmatojenöz retina dekolmanında proliferatif vitreoretinopati gelişimi veya uygulanan skleral çökertme cerrahisi, ailevi pulmoner hipertansiyon, travmatik koryoretinopati, koroidal tümörler, glokom cerrahisi, Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı, akut retinal nekroz, panüveit, sklerit, yüksek miyopidir.² Okült KNVM sızıntısı ile oluşan seröz PED'in belirli bir hidrostatik basıncı aşması¹⁰, RPE pompa fonksiyonu yırtık oluşacak dokudaki tanjansiyel stresse katkı sağlarken transsellüler hidrostatik basınç farkının belirli bir seviyeye ulaşması¹¹ gibi RPE yırtığı oluşumu ile ilgili değişik hipotezler bulunmaktadır. İntravitreal Anti-VEGF enjeksiyona ikincil RPE yırtığı geliştiği ve özellikle YBMD tedavisinde uygulanan Anti-VEGF enjeksiyonlarda ilk 2 ay içerisinde RPE yırtığı gelişiminde artış meydana geldiği bildirmiştir.^{2,4} İntravitreal enjeksiyonlar sırasında oluşan ani intraoküler basınç dalgalanmaları ve vitreomakuler traksiyonlar, Anti-VEGF ajanların RPE sıkı bağlantılarında oluşturduğu dejenerasyonlar ve KNVM'de oluşturduğu sekonder fibrozis RPE yırtığına katkı sağlamaktadır.⁴ Kawashima ve Ark., intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılan olgularda etrafındaki besleyici damarların oluşturduğu yara yeri iyileşmesi mekanizması olarak tanımladıkları KNVM kontraksiyonu ile oluşan koryokapillaris-bruch membranı-RPE katlantıları sonucunda RPE yırtığı geliştiğini açıklamaktadır. Dolayısıyla enjeksiyon sonrası KNVM kontraksiyonuna ikincil gelişen koroidal katlantılar RPE yırtığı için artmış risk oluşturmaktadır.¹² Olgumuzda sağ göz subretinal hemoraji ve KNVM gelişimi üzerine uygulanan intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası 1. ay kontrolünde klinik ve OKT görüntülemeye RPE yırtığı saptandı. İdiyopatik koroidal katlantıların oluşturduğu bruch membranı deformitesine hem intravitreal An-

ti-VEGF hem de KNVM kontraksiyonu ile gelişen ilave mekanizmalar sonucu RPE yırtığı geliştiğini düşünmekteyiz.

İntravitreal Anti-VEGF sonrası gelişen RPE yırtığı için kanıtlanmış bir tedavi modalitesi bulunmamakla beraber hangi Anti-VEGF ajanın yüksek risk hangisinin güvenli olduğuna yönelik yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır.³ RPE yırtığı geliştikten sonra KNVM tedavisinin devam etmesi, kullanılan ajanın değiştirilmesi veya enjeksiyonlara ara verilmesi gerektiği gibi farklı görüşler bulunmaktadır.

Sonuç olarak, koroidal katlantılar KNVM gelişimi açısından yakın oftalmolojik takip gerektiren klinik bir işarettir. Klinik muayene eşliğinde FFA, İCGA gibi yardımcı görüntüleme yöntemleri kullanılması evreleme ve takip için faydalı olacaktır. Ancak KNVM nedeniyle intravitreal enjeksiyona ikincil RPE yırtığı gelişiminde seçilecek tedavi protokolleri için daha fazla araştırma gerekmektedir.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Olsen TW, Palejwala NV, Lee LB, et al. Chorioretinal Folds: Associated Disorders and a Related Maculopathy. *American Journal of Ophthalmology* 2014;157(5):1038-47
2. Chiang A, Chang LK, Yu F, et al. Predictors of anti-VEGF-associated retinal pigment epithelial tear using FA and OCT analysis. *Retina* 2008;28:1265-9
3. Ersoz MG, Karacorlu M, Arf S, et al. Retinal pigment epithelium tears: Classification, pathogenesis, predictors, and management. *Survey of Ophthalmology* 2017;62(4):493-505
4. Yeh B, Ferrucci S. Retinal pigment epithelium tears after bevacizumab injection. *Optometry* 2011;82(3):152-7
5. Friberg TR. The etiology of choroidal folds. A biomechanical explanation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989;27(5): 459-64
6. Leahey AB, Brucker AJ, Wyszynski RE et al. Chorioretinal folds. A comparison of unilateral and bilateral cases. *Arch Ophthalmol* 1993;111(3):357-9
7. Mango CW, Sarraf D, Schwartz SD. Choroidal folds. In Holz FG, Spaide RF (eds.), *Medical Retina*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2005;65-76
8. Haruyama M, Yuzawa M, Kawamura A et al. Indocyanine green angiographic findings of chorioretinal folds. *Jpn J Ophthalmol* 2001;45(3):293-300
9. Friberg TR, Grove AS. Subretinal neovascularization and choroidal folds. *Ann Ophthalmol* 1980;12(3):245-50
10. Gass JD. Pathogenesis of tears of the retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol* 1984;68(8):513-9
11. Bird AC. Dooyne Lecture. Pathogenesis of retinal pigment epithelial detachment in the elderly; the relevance of Bruch's membrane change. *Eye (Lond)* 1991;5(1):1-12.
12. Kawashima M, Mori R, Mizutani Y, et al. *Jpn J Ophthalmol* 2008;52:142