

DERLEME REVIEW**Pakikoroid Neovaskülopati; Bulgular, Tanı ve Tedavi****Pachychoroid Neovasculopathy; Findings, Diagnosis and Treatment**

Sibel DEMİREL*/ **ORCID No:** 0000-0002-6430-6565, Özge YANIK ODABAŞ**/ **ORCID No:** 0000-0002-1822-8703

* Doc. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

** Op. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 13.07.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.12.2019

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Sibel DEMİREL, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Mamak Cad. Dikimevi, Ankara **Tel./Phone:** +90 312 595 62 60 **E-posta/E-mail:** drsibeldemirel@yahoo.com.tr

ÖZ

Pakikoroid neovaskülopati, tipik pakikoroid özelliklere ek olarak tip 1 koroid neovaskülarizasyonunun (KNV) da eşlik ettiği yeni bir klinik antitedir. Hastalığın tipik optik koherens tomografi bulgusu, sıg irregüler pigment epitel dekolmanı (çift katman bulgusu) varlığıdır. Optik koherens tomografi anjiyografide tip 1 KNV, retina pigment epiteli ve Bruch membranı arasında “tangled network” adı verilen karışık ağ görünümü şeklinde izlenir. Hastalığın farklı epidemiyolojik, genetik ve tedavi özellikleri göstermesi nedeniyle neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonundan ayırt edilmesi önem taşır. Güncel tedavi yaklaşımında intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü uygulamaları ve fotodinamik tedavi yer almaktadır.

Anahtar Kelimeler: Fotodinamik tedavi, optik koherens tomografi anjiyografi, pakikoroid neovaskülopati, vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörleri.

ABSTRACT

Pachychoroid neovasculopathy (PNV) is a novel clinical entity with typical pachychoroid features accompanied by type 1 choroidal neovascularization (CNV). Typical optical coherence tomography finding of the disease is flat irregular pigment epithelial detachments (double layer sign). Type 1 CNV between retinal pigment epithelium and Bruch membrane is seen as tangled network on optical coherence tomography angiography. Differential diagnosis of PNV from neovascular age-related macular degeneration is especially important because of the different epidemiological, genetic and therapeutic features of these diseases. Current treatment approaches includes intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections and photodynamic therapy.

Keywords: Optical coherence tomography angiography, pachychoroid neovasculopathy, photodynamic therapy, vascular endothelial growth factor inhibitors.

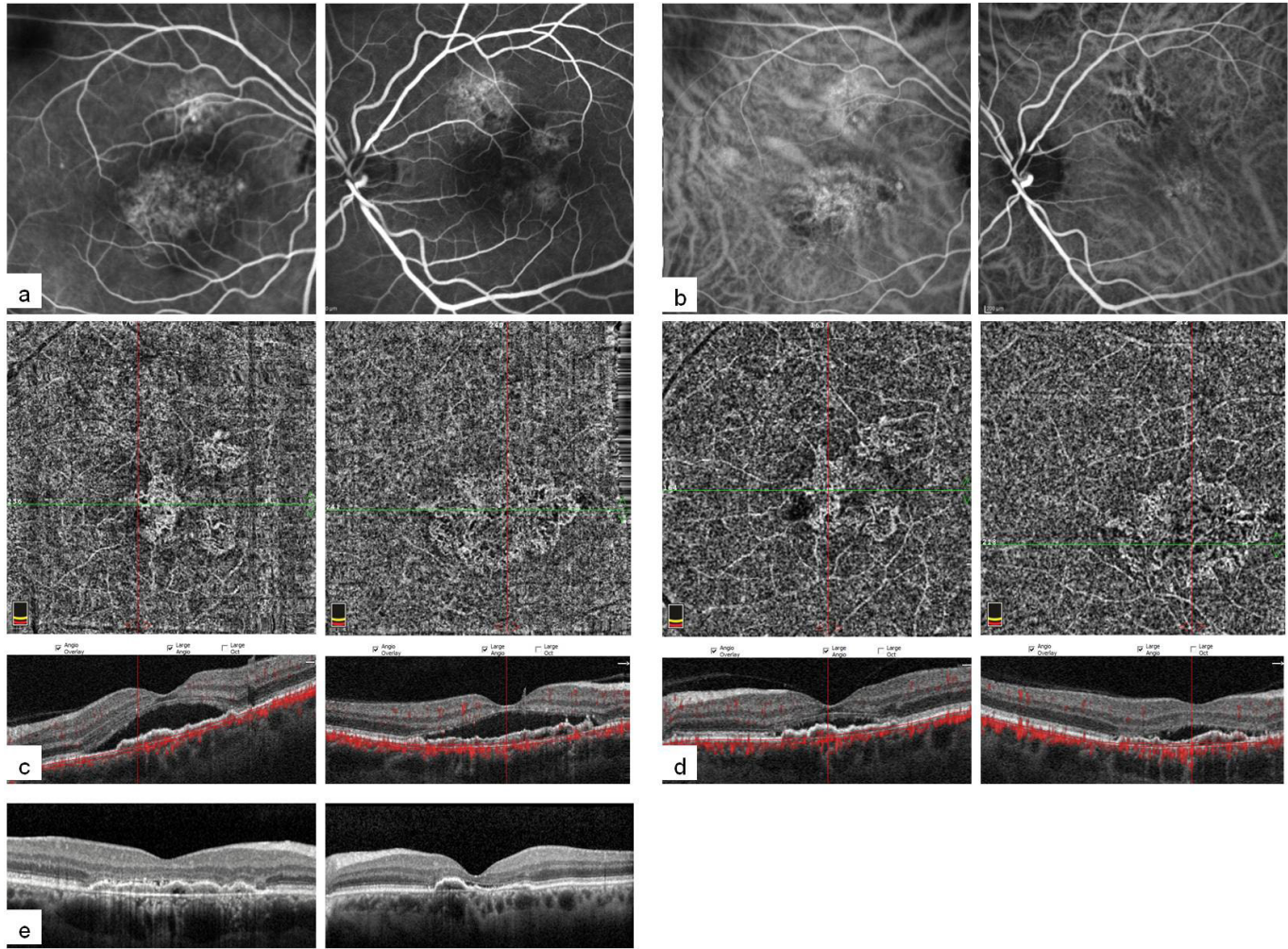
GİRİŞ

Pakikoroid neovaskülopati (PNV) ilk kez 2015 yılında Pang ve Freund tarafından tanımlanmıştır.^[1] Pakikoroid pigment epitelopatinin ve kronik santral seröz koryoretinopatinin (SSKR) geç dönem komplikasyonu olarak kabul edilmektedir. Olgularda, koroid kalınlığı artışıyla birlikte Haller tabakasında yer alan dış koroid damarlarının dilatasyonu (paki-damarlar) ve bu damarların üzerindeki koryokapillaris ve Sattler tabakasının incelenmesi veya atrofi gibi tipik pakikoroid özelliklere ilaveten tip 1 koroid neovaskülarizasyonu (KNV) da bulunmaktadır. Genetik yatkın bireylerde koryokapillaris ve Bruch membranı üzerindeki kronik etkilenmeye bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Lee ve ark. artmış sempatik tonusa bağlı gelişen koroidal arteriosklerozun, koriokapillaris tıkanıklık ve iskemik gelişimine neden olarak retina pigment epiteli (RPE) hasarına yol açtığını ve kronik iskemik maruziyetinin uzamasıyla vasküler endotelial büyüme fak-

törü (VEGF) seviyesindeki artışla beraber sürecin PNV gelişimiyle sonuçlandığını öne sürmüşlerdir.^[2]

Bulgular

Arka segment muayenesinde normal fundus mozaizmi kaybolmuştur. Optik koherens tomografide (OKT) pakidamarların üzerinde sıg düzensiz pigment epitel dekolmanı (PED) varlığı izlenmektedir. İçteki düzensiz eleve RPE ve dıştaki Bruch membranının iç tabakası OKT’deki tipik “çift katman” görünümüne yol açar.^[3] Flöresein anjiyografide tip 1 KNV’ye bağlı olarak kaynağı belirsiz geç sızıntı görünümü bulunur. İndosiyenin yeşili anjiyografide (İSYA) ise orta fazda artmış koroid geçirgenliğine bağlı olarak yama şeklinde hipersiyenese alanlar ve geç fazda KNV’nin damar ağına bağlı olarak hipersiyenese plak görünümü izlenir. Ancak tip 1 KNV lezyonu, koroid hiperpermeabilitesinin oluşturduğu hipersiyenese alanlar üzerine denk gelirse hipersiyenese plak görünümünün ayırt edilebilmesi zorlaşır. Herhangi bir boya



Resim 1: 58 yaşında erkek hastanın sağ ve sol gözüne ait multimodal fundus görüntüleri: a) Flöresein anjiyografide izlenen yaygın retina pigment epiteli alterasyonları. b) İndosiyanın yeşili anjiyografide dilate koroid damarları ve hipersiyenasan plak görünümü. c) Optik koherens tomografi anjiyografinin koryokapillaris kesitinde izlenen tip 1 koroid neovaskülarizasyonu ve ona denk gelen B-scan görüntülemesindeki sığ irregüler pigment epitel dekolmanının eşlik ettiği duyu retina dekolmanı. d) Altı intravitreal aflibersept uygulamasını takiben parsiyel yanıt ve persistan subretinal sıvı. e) Fotodinamik tedavi uygulamasının 1. ayında subretinal sıvının tam resorbsiyonu ve kuru makula.

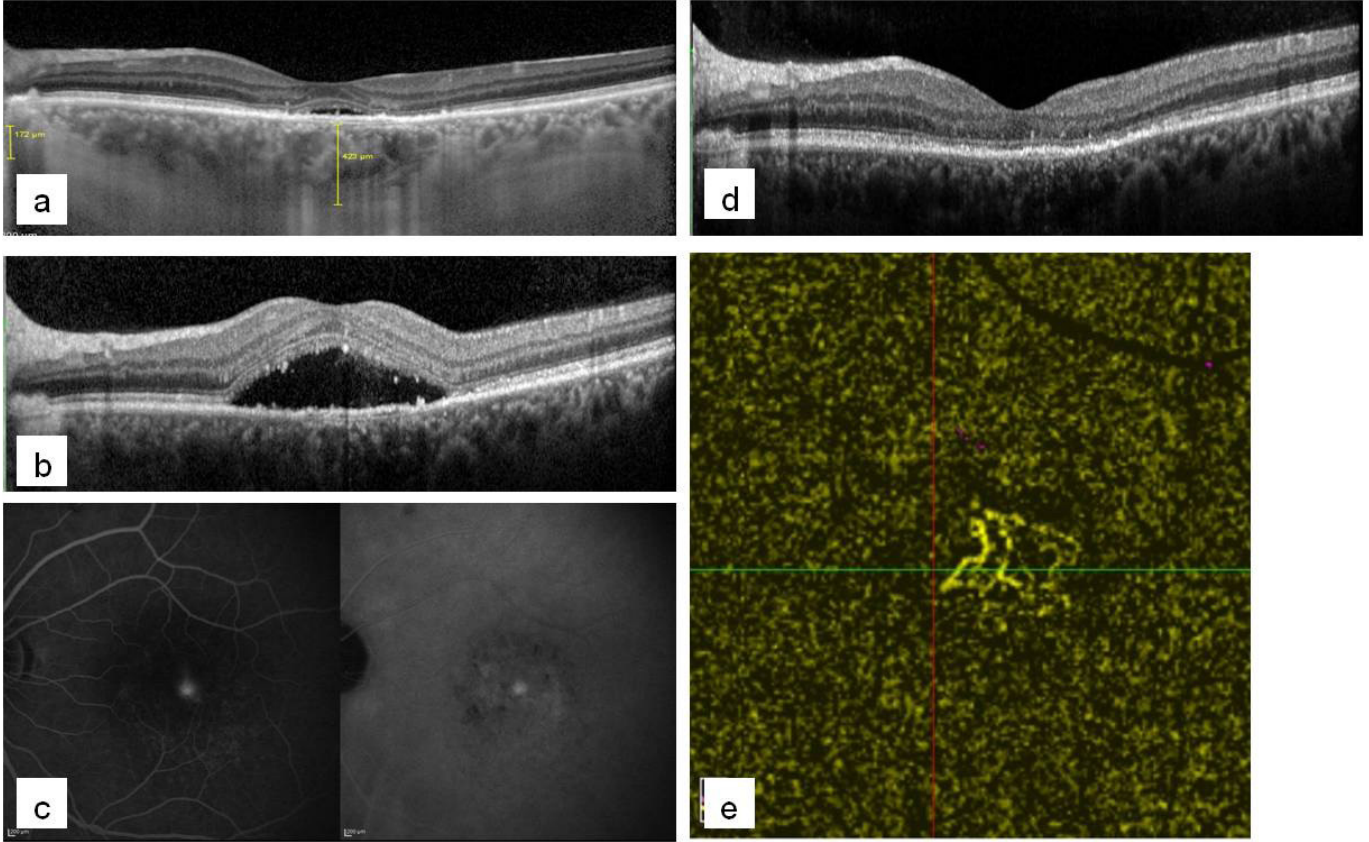
enjeksiyonu gereksiz koroid ve retina vasküler ağının görüntülenebilmesini sağlayan yeni bir görüntüleme yöntemi olan optik koherens tomografi anjiyografide (OKTA) ise tip 1 KNV, RPE ve Bruch membranı arasında “tangled network” adı verilen karışık ağ görünümü şeklinde görüntülenir (Resim 1).

Tanı

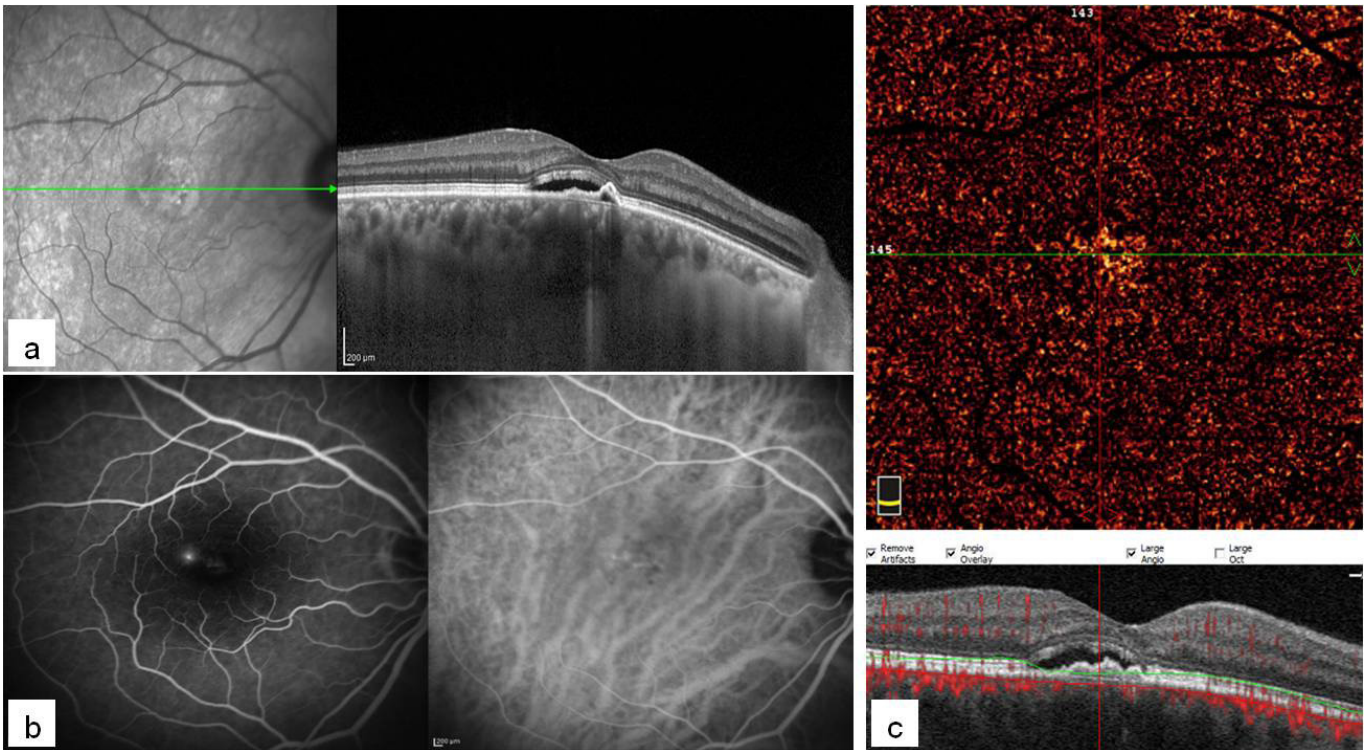
Pakikoroid neovaskülopati için kesinleşmiş tanı kriterleri bildirilmemiştir. OKTA’ nın klinik pratiğimize girmesi diğer multimodal görüntüleme yöntemleri ile birlikte PNV tanısında fayda sağlamıştır. Hage ve ark.^[4] 110 kronik SSKR hastasının 172 gözünü değerlendirdikleri çalışmalarında, 38 olgunun 53 gözünde sığ irregular PED görünümü olduğunu ve sığ irregular PED görünümü olan olguların da % 19’ unda tip 1 KNV bulunduğunu belirtmişlerdir. Yazarlar çalışmalarında, birçok multimodal görüntüleme yöntemini bir arada kullanılmış olmalarına rağmen, avasküler sığ PED ile tip 1 KNV’ nin erken aşamalarının ayırt edilmesinin zorluğunu özellikle vurgulamışlardır. Bousquet ve ark.^[5] 61 SSKR olgusunun 88 gözünü değerlendirdikleri çalışmalarında, sığ düzensiz PED görünümü olan olguların üçte birinde OKTA ile KNV tespit etmişlerdir. Biz de kliniğimizde 17 olgunun 19 gözünü de-

ğerlendirdiğimiz çalışmamızda pakikoroid bulguları ve sığ irregüler PED ile başvuran olguların % 74’ ünde OKTA ile KNV tespit ettik.^[6] İSYA’ da ise olguların sadece % 42’ sinde tipik neovasküler plak görünümü mevcuttu ve % 26’sında şüpheli plak görünümü vardı. İSYA’ da sadece dilate koroid damarı görünümü olan bir olguda ise OKTA tip 1 KNV tespit etti. Bu nedenle sığ irregüler PED görünümü olan olguların multimodal görüntüleme yöntemleri ile KNV varlığı açısından değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Ayrıca sığ irregüler PED görünümünün net olarak seçilemediği pakikoroid olgularında da altta yatan gizli bir KNV bulunabilmektedir (Resim 2). Ek olarak, OKTA görüntüleri değerlendirilirken, non-flow ya da projeksiyon artefaktından kaynaklanan görüntülerin PNV lehine hatalı yorumlanmaması için dikkatli olunmalıdır (Resim 3). Gelişen optik koherens tomografi anjiyografi teknolojisinin günlük pratiğimize soktuğu bir başka tanı da sessiz “quiescent” PNV’dir.^[7] Bu olgularda OKTA’ da tip 1 KNV izlenmesine rağmen subretinal sıvı gelişimi bulunmaz (Resim 4). Bu nedenle de herhangi bir tedavi önerilmemektedir.

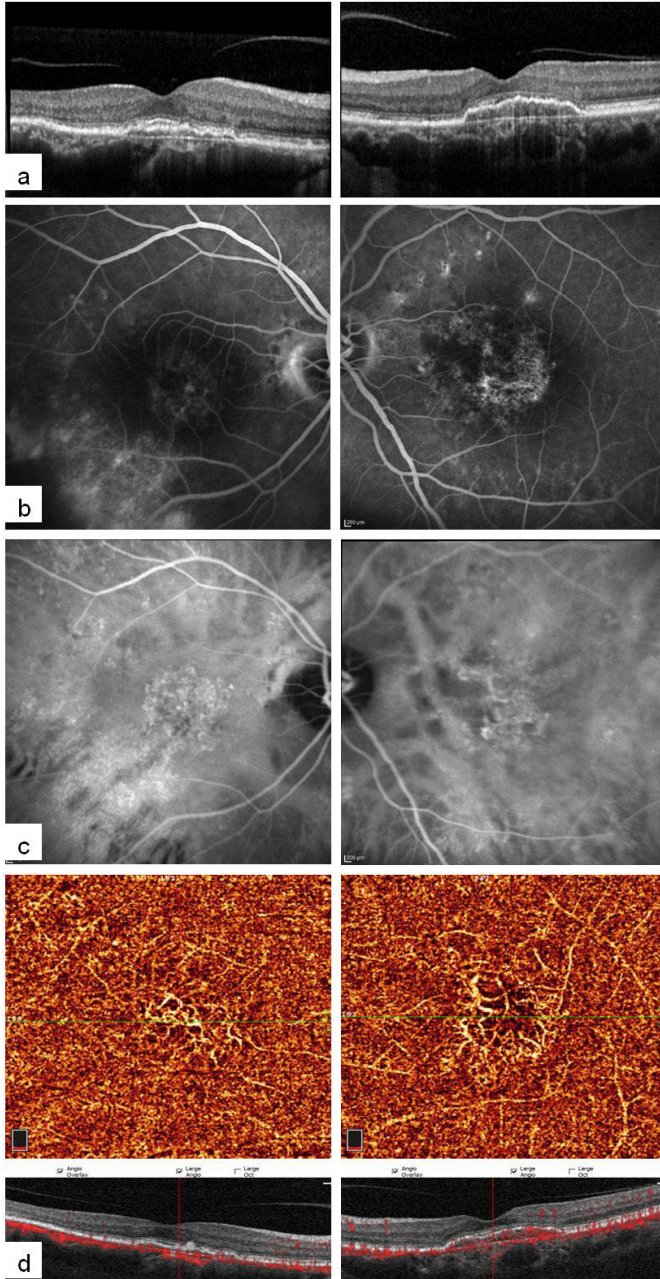
Pakikoroid neovaskülopatinin neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu (nyBMD) ile ayırıcı tanısında drusen ya da hemoraji gibi bulguların eşlik etmemesi ve görece olarak daha genç yaşta ortaya çıkıyor oluşu önemlidir. Ayrıca YBMD olgularında



Resim 2: On aydır santral seröz koryoretinopati tanısı ile dış merkezde takipte olan 46 yaşındaki erkek hastanın sol gözüne ait multimodal fundus görüntüleri: a) EDI-OKT’ de artmış koroid kalınlığı ve pakidamarlar. b) OKT’ de duyu retina dekolmanı ve fotoreseptör dış segmentlerinin uzamasına bağlı fırçamsı kenar görünümü. c) Flöresein anjiyografide geç fazda nokta şeklinde hiperflöresan sızıntı odağı. d) İndosiyenin yeşili anjiyografide geç fazda noktasal hipersiyenesans. e) Kronik SSKR tanısıyla 1 doz fotodinamik tedavi uygulaması sonrası subretinal sıvının tam resorpsiyonu. e) Olgu takiplerine devam etmekteyken optik koherens tomografi anjiyografinin kliniğimizde kullanıma girmesiyle tipik kronik SSKR gibi görünen bu olguda tip 1 KNV’ nin görüntülenmesiyle lezyonun aslında paki-koroid neovaskülopati olduğu tespit edildi. Fotodinamik tedavi sonrası 3 yıldır stabil.



Resim 3: 58 yaşındaki erkek hastanın sağ gözüne ait multimodal fundus görüntüleri: a) Optik koherens tomografide subretinal sıvı ve siğ irregüler pigment epitel dekolmanı, artmış koroid kalınlığı ve pakidamarlar. b) Flöresein anjiyografide noktasal hiperflöresan sızıntı odağı. c) İndosiyenin yeşili anjiyografide dilate koroid damarları. d) Optik koherens tomografi anjiyografide non-flow artefakt görünümü mevcut olup tip 1 koroid neovaskülarizasyonu izlenmiyor. Olgunun tanısı siğ irregular PED görünümünün eşlik ettiği santral seröz koryoretinopati.



Resim 4: 63 yaşındaki kadın hastanın sağ ve sol gözündeki sessiz pakikoroid neovaskülopati lezyonuna ait multimodal fundus görüntüleri: a) Optik koherens tomografide sağ düzensiz pigment epitel dekolmanı ve çift katman bulgusu, artmış koroid kalınlığı ve Haller tabakasında izlenen dilate venler, intraretinal ya da subretinal sıvı yok. b) Flöresein anjiyografide yaygın retina pigment epiteli değişiklikleri. c) İndosiyenin yeşili anjiyografide yaygın artmış koroid geçirgenliği. d) Optik kohorens tomografi anjiyografinin koryokapillaris kesitinde karışık ağ görünümü şeklinde izlenen sessiz tip 1 koroid neovaskülarizasyonu.

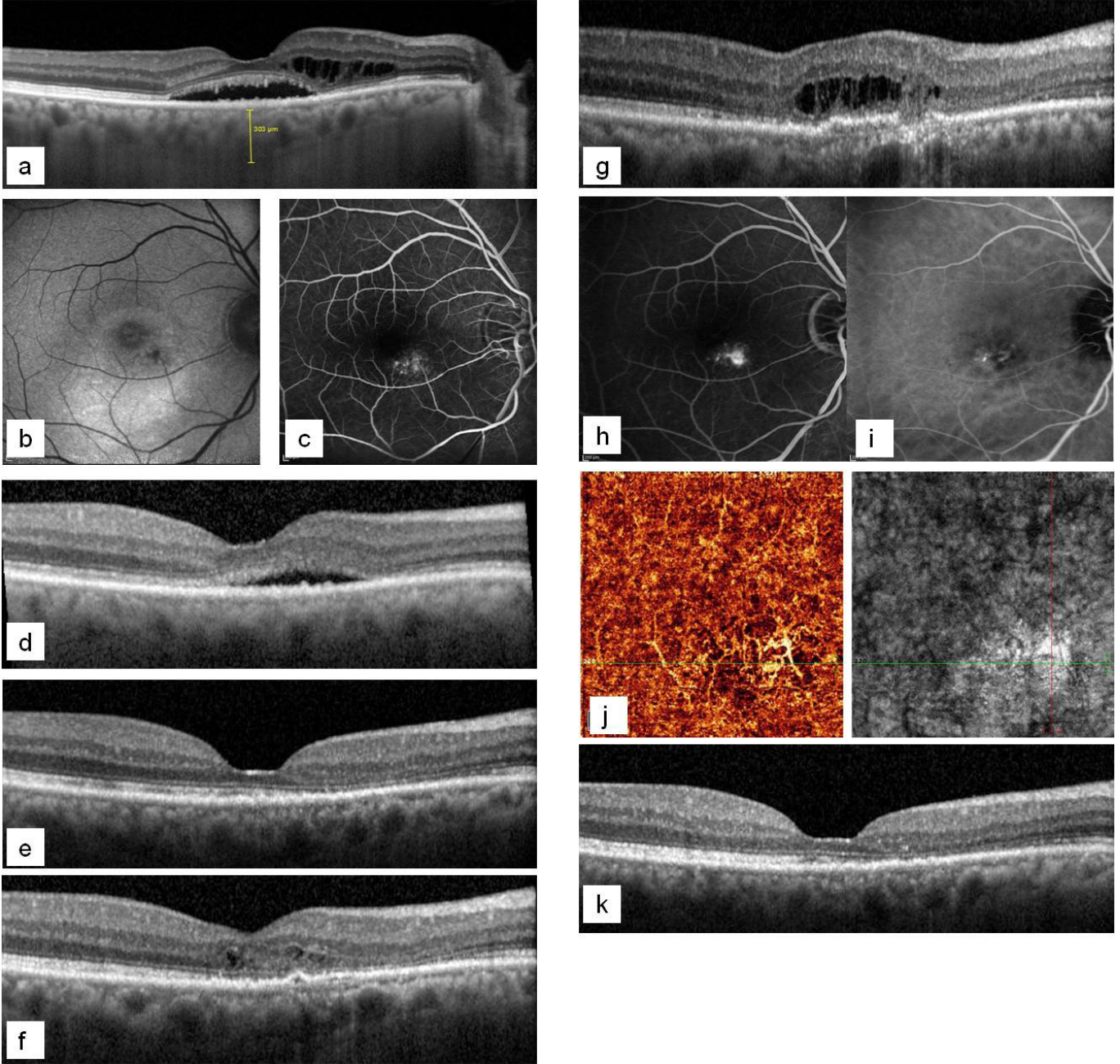
genellikle azalmış koroid kalınlığı söz konusudur. Miyake ve ark. PNV olgularının nYBMD' ye genetik olarak daha düşük yatkınlık gösterdiğini (azalmış ARMS2A69 ve CFH162V polimorfizm sıklığı) bildirmişlerdir.^[8] Ayrıca aköz hümoörden alınan örneklerden VEGF konsantrasyonunun ölçüldüğü bir çalışmada da PNV olgularında VEGF konsantrasyonu neovasküler YBMD olgularına göre anlamlı derecede daha düşük olarak tespit edilmiştir.^[9] Tüm bu bulgular iki hastalığın farklı klinik antiteler olduğunu ortaya koymaktadır.

Tedavi

Pakikoroid neovaskülopati tedavisinde günlük pratiğimizde intravitreal anti-VEGF enjeksiyonları ve/veya fotodinamik tedavi (FDT) kullanılmaktadır. Anti-VEGF tedavisi (ranibizumab ya da aflibersept) altındaki 18 unilateral PNV olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada, 12 aylık izlem sonucunda ortalama santral koroid kalınlığında anlamlı derecede azalma olduğu bildirilmiştir (317,7 μm ' a karşın 266,9 μm , $p<0,001$).^[10] Araştırmacılar bu azalmanın koroidal vasküler geçirgenliğin azalmasına bağlı olarak ortaya çıkmış olabileceğini belirtmişlerdir. Pakikoroid neovaskülopati ve nYBMD olgularında tedavi et ve uzat rejimine göre gerçekleştirilen intravitreal aflibersept uygulamalarının etkinliğinin karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada her iki grupta benzer anatomik ve fonksiyonel iyileşme bildirilmiş ve nYBMD' den farklı olarak PNV grubunda aflibersept enjeksiyonlarının başlangıç yüklemeye dozu sonrasında daha uzun tedavi aralıklarıyla uygulanabildiği gösterilmiştir.^[11] Bu durum da PNV' de septanan intraoküler VEGF konsantrasyonlarının daha düşük olmasıyla ilişkilendirilmiştir.^[9] Güncel bir başka çalışmada ise yine PNV ve nYBMD olguları karşılaştırılmış ve PNV'li hastalarda diğer olguların aksine, ne başlangıçtaki koroidal lüminal alanın ne de 1. aydaki lüminal alandaki azalma miktarının kuru makula elde edilmesi ya da görme keskinliği değişikliği ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir.^[12] Bu bulgu da, PNV olgularındaki koroidal lüminal alan dilatasyonunun, aktif KNV dokusu tarafından indüklenen VEGF sekresyonu ile ilişkili olmadığı ve koroidal damar dilatasyonunun, KNV' nin etkisiz hale getirilmesiyle geri düzeltilemeyeceği şeklinde yorumlanmıştır. Henüz yayımlanmış bir başka çalışmada ise PNV' deki ranibizumab ve aflibersept uygulama sonuçları karşılaştırılmış ve yüklemeye dozlarını takiben 3. aydaki kuru makula elde edilme oranının aflibersept grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (%82,6' e karşın %51,6, $p=0,018$).^[13] Olguların neredeyse %90' ında anti-VEGF tedavi ile kuru makula elde edilebilirken, %11,1 olguda adjuvan fotodinamik tedavi gerekmiş ve fotodinamik tedavinin uygulandığı tüm olgularda tam sıvı rezolüsyonu sağlanmıştır. Aynı grubun bir diğer çalışmasında da en az 4 anti-VEGF enjeksiyonuna rağmen persistan subretinal ya da intraretinal sıvısı olan PNV olgularına adjuvan FDT uygulanmış ve olguların %85,7' sinde 3. ayda kuru makula elde edilmiştir.^[14] Özellikle anti-VEGF tedavi ile kuru makulanın sağlanamadığı olgularda FDT önemli bir tedavi seçeneğidir (Resim 5). Klinik pratikte bu olgularda tercih edilen FDT protokolü yarım fluens "half fluence" FDT protokolüdür. Bu protoköde 6 mg/m² dozunda verteporfinin 10 dakika boyunca uygulanmasını takiben, infüzyonun başlanmasından 15 dakika sonra 689 nm laser 83 saniye boyunca azaltılmış ışık dozunda (25 J/cm²) ve 300 mW/cm² intensitesinde uygulanmaktadır.

Sonuç

Pakikoroid neovaskülopatinin, koryoretinal hastalıklar arasına son yıllarda eklenmiş yeni bir klinik tanı olması nedeniyle, günlük pratiğimizde pakikoroid bulgularının atlanabildiği durumlar söz konusu olabilmektedir. Bu nedenle klinik şüphe halinde koroid tabakasının, EDI-OKT, İSYA ve OKTA gibi multimodal görüntüleme yöntemleriyle ayrıntılı olarak incelenmesi gerekmektedir. Özellikle de tipik neovasküler YBMD tablosunun oturmadığı, görece olarak daha genç yaşlı olan, drusenin eşlik etmediği ve hemorajinin izlenmediği olgularda PNV tanısı her zaman akılda tutulmalıdır.



Resim 5: 57 yaşındaki erkek hastanın sağ gözüne ait multimodal fundus görüntüleri: a) EDI-OKT' de artmış koroid kalınlığı, pakidamarlar ve intraretinal kistlerin eşlik ettiği subretinal sıvı b) Fundus otoflöresansta kronik subretinal sıvıya bağlı yerçekimi bulgusu c) Flöresein anjiyografide noktasal hiperflöresan odaklar. d) Toplam 5 intravitreal ranibizumab uygulaması sonrası subretinal sıvının persistansı e) Aflibersept enjeksiyonlarına geçiş sonrası 3. ayda elde edilen kuru makula. f) OKT' de nüks intraretinal kist gelişiminin başlaması g) 8. aflibersept enjeksiyonu sonrası intraretinal kistlerin ve kalınlık artışının persistansı. h) Kontrol flöresein anjiyografide sızıntı miktarında başlangıça göre artış i) İndosiyanın yeşili anjiyografide şüpheli plak görünümü j) OKTA' da görüntülenen tip 1 CNV. k) Fotodinamik tedavi uygulaması sonrası subretinal sıvının tam resorpsiyonu. Fotodinamik tedavi sonrası 3 yıldır stabil.

KAYNAKLAR

- Pang CE, Freund KB. Pachychoroid neovascularopathy. *Retina*. 2015;35(1):1-9.
- Lee M, Lee H, Kim HC, Chung H. Changes in Stromal and Luminal Areas of the Choroid in Pachychoroid Diseases: Insights Into the Pathophysiology of Pachychoroid Diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(12):4896-908.
- Sato T, Kishi S, Watanabe G, Matsumoto H, Mukai R. Tomographic features of branching vascular networks in polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2007;27(5):589-94.
- Hage R, Mrejen S, Krivosic V, Quentel G, Tadayoni R, Gaudric A. Flat irregular retinal pigment epithelium detachments in chronic central serous chorioretinopathy and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(5):890-903 e3.
- Bousquet E, Bonnin S, Mrejen S, Krivosic V, Tadayoni R, Gaudric A. Optical Coherence Tomography Angiography of Flat Irregular Pigment Epithelium Detachment in Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Retina*. 2018;38(3):629-38.
- Demirel S, Yanik O, Nalci H, Batioglu F, Ozmert E. The use of optical coherence tomography angiography in pachychoroid spectrum diseases: a concurrent comparison with dye angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(12):2317-24.

7. Carnevali A, Cicinelli MV, Capuano V, Corvi F, Mazzaferro A, Querques L, et al. Optical Coherence Tomography Angiography: A Useful Tool for Diagnosis of Treatment-Naive Quiescent Choroidal Neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2016;169:189-98.
8. Miyake M, Ooto S, Yamashiro K, Takahashi A, Yoshikawa M, Akagi-Kurashige Y, et al. Pachychoroid neovascularopathy and age-related macular degeneration. *Sci Rep*. 2015;5:16204.
9. Hata M, Yamashiro K, Ooto S, Oishi A, Tamura H, Miyata M, et al. Intracocular Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Pachychoroid Neovascularopathy and Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(1):292-8.
10. Padron-Perez N, Arias L, Rubio M, Lorenzo D, Garcia-Bru P, Catala-Mora J, et al. Changes in Choroidal Thickness After Intravitreal Injection of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor in Pachychoroid Neovascularopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(2):1119-24.
11. Matsumoto H, Hiroe T, Morimoto M, Mimura K, Ito A, Akiyama H. Efficacy of treat-and-extend regimen with aflibercept for pachychoroid neovascularopathy and Type 1 neovascular age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol*. 2018;62(2):144-50.
12. Azuma K, Tan X, Asano S, Shimizu K, Ogawa A, Inoue T, et al. The association of choroidal structure and its response to anti-VEGF treatment with the short-time outcome in pachychoroid neovascularopathy. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212055.
13. Jung BJ, Kim JY, Lee JH, Baek J, Lee K, Lee WK. Intravitreal aflibercept and ranibizumab for pachychoroid neovascularopathy. *Sci Rep*. 2019;9(1):2055.
14. Lee JH, Lee WK. One-Year Results of Adjunctive Photodynamic Therapy for Type 1 Neovascularization Associated with Thickened Choroid. *Retina*. 2016;36(5):889-95.



Doç. Dr. Sibel Demirel

1979 yılında Ankara’da doğmuştur. 2002 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun olmuştur. Oftalmoloji uzmanlık eğitimini 2003-2008 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı’nda yapmıştır. 2012 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina biriminde uzman olarak göreve başlamıştır. 2015 yılında yardımcı doçentlik ve 2018 yılında doçentlik ünvanını almıştır. 2015 yılında Truhlsen Eye Institute of the University of Nebraska Medical Center (UNMC)’da visiting scholar olarak bulunmuştur. The European School for Advanced Studies in Ophthalmology tarafından yapılan 5 ayrı medikal ve cerrahi modül eğitimini tamamlayarak DISSO sertifikası almıştır. 2016 yılında European Board of Ophthalmology sertifikası almıştır.