

DERLEME REVIEW

Familiyal eksüdatif vitreoretinopati (FEVR); Patofizyoloji, Bulgular, Tanı ve Tedavi

Familial Exudative Vitreoretinopathy (FEVR); Pathophysiology, Findings, Diagnosis and Treatment

Nazmiye Erol* / ORCID No: 0000-0002-8273-6040

*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Geliş Tarihi/Received: 15.06.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 20.12.2020

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Nazmiye Erol, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Tel./Phone: +90 5055239284, E-posta/E-mail: nazmiyeerol@hotmail.com

ÖZ

Familiyal eksüdatif vitreoretinopati (FEVR), retinal anjiogenezde eksiklik nedeniyle ortaya çıkan kalıtsal bir hastalıktır. FEVR'li hastalarda avasküler periferik retina, iskemi derecesine bağlı olarak sekonder komplikasyonlara neden olur (retinada neovaskülarizasyon, eksüdasyon, kanama, retina dekolmanı). NDP, FZD4, LRP5, TSPAN12 ve ZNF08 genlerindeki mutasyonların FEVR'e neden olduğu gösterilmiştir. Olgularda otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı kalıtsal geçiş olabilir, ya da olgularda aile öyküsü olmayabilir. Geniş açılı florescein anjiyografi ile hastalığı erken aşamalarda tanımak, hem erken tedaviyi sağlamak hem de asemptomatik aile bireylerini saptamak açısından önemlidir. Mevcut tedaviler, neovaskülarizasyonlara ait komplikasyonları engellemek için avasküler periferik retinanın lazer fotokoagülasyonu ve retina dekolmanı için vitreoretinal cerrahiyi içermektedir. FEVR'in patogenezini daha iyi anlamak ve tedavi seçeneklerini geliştirmek için çalışmalar devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: FEVR, herediter vitreoretinopati, eksüdatif vitreoretinopati, familiyal eksüdatif vitreoretinopati.

ABSTRACT

Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) is an inherited disease occurring due to defective retinal angiogenesis. FEVR patients have an avascular peripheral retina which, depending on the degree of ischemia, causes the secondary complications of the disease (retinal neovascularization, exudation, hemorrhage, and retinal detachment). Mutations in the NDP, FZD4, LRP5, TSPAN12 and ZNF08 genes have been shown to contribute to FEVR. Cases can be inherited in an autosomal dominant, autosomal recessive or X-linked manner, or can affect individuals with no family history. Examination with wide-field fluorescein angiography is essential and can identify the disease in its earlier stages, enabling timely treatment, in addition to helping identify asymptomatic family members. The current treatment modalities involve laser photocoagulation of the avascular peripheral retina for neovascular complications and vitreoretinal surgery for retinal detachment. Studies are ongoing to better understand the pathogenesis of FEVR and to improve treatment.

Keywords: FEVR, hereditary vitreoretinopathy, exudative vitreoretinopathy, familial exudative vitreoretinopathy.

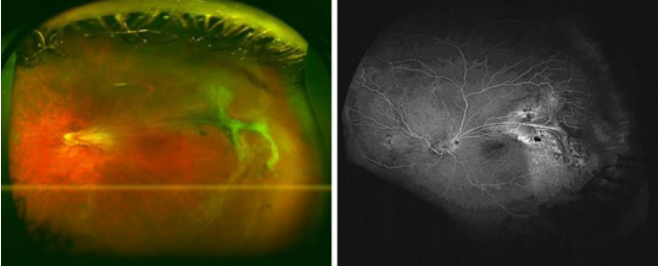
Giriş

Familiyal eksüdatif vitreoretinopati (FEVR), ilk kez 1969'da Criswick ve Schepens tarafından vitreusta membranlar, makulada heterotopi, eksüdasyon, retina dekolmanı ve neovaskülarizasyonla karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır.^[1] Daha sonra 1976 yılında Canny ve Oliver, fundus florescein anjiyografi ile bu hastalığı avasküler periferik retinayı tanımlamıştır.^[2]

Primer olarak retinal anjiogenezisin etkilenmesi sonucu ortaya çıkan retina damar gelişimindeki bozukluk, periferik retina damarlanmasının ve vasküler diferensiyasyonun tamamlanamamasına neden olur. Periferik retinada damarların gelişememesi

sonucunda ortaya çıkan iskemi derecesi arttıkça retinada sekonder neovaskülarizasyonlar, fibrosis, traksiyonel retina dekolmanı, retinal katlantılar ortaya çıkar, şiddetli vakalarda retinada displazi görülebilir.^[3]

Günümüzde, prematüre doğum öyküsü olmayan bir olguda, premature retinopatisi benzeri klinik görünüm olarak tarif edilmektedir. Tanı; miadında doğan ancak periferik retina damar gelişiminde bozukluk görülen ya da erken doğum öyküsü olmakla birlikte klinik gidişin prematüre retinopatisine (ROP) benzemediği, herhangi bir yaşta retinada değişik derecelerde perfüze olmayan alanların, vitreoretinal traksiyonun, subretinal eksüdasyonun görülmesiyle konur.^[3] (Resim 1)



Resim 1: Sol:16 yaşında erkek hastada sol gözde optik diskten temporale uzanan, optik diski o yöne doğru çeken falsiform retina katlantısı ve periferik retinada vitreoretina lproliferasyon görülüyor. Sağ: Geniş açılı anjiyografide temporal periferik retinada iskemik alanlar görülüyor.

Nadir görülen bir hastalıktır, prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Kashani ve ark'nın bir çalışmasında asemptomatik aile üyelerinin taranmasıyla % 58 oranında değişik evrelerde FEVR saptanması, hastalığın sanılandan daha sık olabileceğini göstermektedir.^[4] Hastalık herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir (yeni doğan-erişkin). Tanı ortalama olarak 6 yaş civarında konur.^[5] Üç yaşın altında tanı konduğunda hastalığın prognozu kötüdür.

Patofizyoloji-Genetik Özellikler

FEVR, genetik olarak değişken kalıtım ve ekspressivite gösteren heterojen bir hastalıktır. Hastalıkta değişik genetik geçiş özellikleri belirlenmiştir. Otozomal dominant (OD), otozomal resessif (OR) ya da X'e bağlı resesif (XR) olarak genetik geçiş gösterebilir.^[3,6,7]

Hastalarda bildirilen gen mutasyonları: ^[8-13]

- FZD4 (Frizzled-4): OD-OR FEVR
 - LRP5 (Düşük dansiteli lipoprotein reseptörü ilişkili protein 5): OD, OR FEVR
 - TSPAN12 (tetraspanin-12): OD-OR FEVR
 - NDP (Norrie hastalığı proteini): XR
 - ZNF408: (Zinc finger transcription factor): OD FEVR
- Bu genlerdeki mutasyonlar FEVR olgularının %50'sinde görülmektedir.^[14,15]
- KIF11 (kinesin family member): Son yıllarda bazı FEVR olgularında gösterilmiştir.^[16]

Wnt sinyal yolağı, embriyolojik gelişim sırasında hücreleri yönlendiren ve yetişkin dokuların devamında ve kendini yenileme sürecinde işlev gören evrimsel olarak korunmuş bir sinyal iletim yoludur.^[17] Hücre sağ kalımını, farklılaşmasını, çoğalmasını ve göçünü düzenler. Bu yolak memeli gözlerinde organogenezis ve anjiyogenezis için gereklidir.^[6] Retinada, Wnt sinyal kaskadı normal retina vasküler oluşumunu düzenler.^[18] FZD4, LRP5, TSPAN12, NDP genleri, retinada Norrin/FZD4 ve Wnt sinyal yollarını aktive ederek retinada damar gelişimini sağlamaktadırlar.^[19] Bu genlerde mutasyon olduğunda meydana gelen damar gelişimindeki aksamalar, periferik retinada iskemiye, VEGF salınımında artışa ve iskemiye bağlı sekonder bulguların gelişimine neden olmaktadır.

FEVR hastalığında saptanan gen mutasyonları diğer pediatrik retina hastalıklarında da gösterilmiştir.^[3,20]

- NDP mutasyonu: Norrie hastalığı, persistan fetal vasküler yapı (PFVS), Coats hastalığı, ROP
 - LRP5 mutasyonu: Osteoporozis psödoglioma, ROP
 - FZD4 mutasyonu: PFVS, ROP
- Genotip fenotip korelasyonu yapıldığında bazı gen mutasyon-

larında daha fazla görülen klinik patolojiler aşağıda belirtilmiştir: ^[21]

- FZD4 mutasyonu: Daha fazla mikrovasküler anormallikler
- NDP mutasyonu: Traksiyonel güçler daha ağırlıklı
- LRP5 mutasyonu: Osteoporoz ^[22]
- KIF11 mutasyonu: Mikrosefali, mental retardasyon and mikroftalmi ^[16]

Aile Öyküsü

Aile öyküsünün varlığı tanıda önemlidir. Ancak bazı olgularda aile hikayesi olmayabilir. Aile öyküsünün olmaması tanıyı dışlamaz.^[4] Olguların yaklaşık %20-57.7'inde pozitif aile öyküsü vardır.^[5,23] Genin penetransı ve fenotipte kendini gösterme gücündeki farklılıklar sporadik görülen vakaların çoğundan sorumludur. Birinci derece yakınlar aynı mutasyonu taşımalarına rağmen asemptomatik olabilir. Aile üyelerindeki şiddet farkının nedeni, koruyucu olan ya da patolojik etkiyi arttırıcı lokal-çevresel faktörlere bağlanmaktadır. FEVR'de tam olmayan penetrans ve değişken ekspressivite yaygındır. Bu da aynı mutasyonu taşıyan aile bireylerinde ve hasta bireyde gözler arasındaki tutulum farkının nedenini açıklamaktadır.^[17]

Fenotipik heterojenite nedeniyle asemptomatik aile üyelerinin belirlenmesi önemlidir. Kashani ve ark FEVR'li olguların asemptomatik aile üyelerinde %58 oranında evre 1-2 FEVR, %21 oranında evre 3 ve üzeri FEVR saptamışlardır.^[4]



Resim 2: Resim 1'deki hastanın asemptomatik babasının geniş açılı floressein anjiyografisinde retinanın temporal periferindeki iskemi görülüyor.

Asemptomatik aile üyelerinin retina muayenelerinde arka kutupta da bazı değişiklikler gösterilmiştir. Bu değişiklikler; optik disk hipoplazisi, disk makula mesafesinin daha fazla olması ve optik diskten radial olarak çıkan damar sayısında artış olarak belirtilmiştir.^[24,25]

Geniş açılı floressein anjiyografi (FFA) asemptomatik aile üyelerinde periferik vasküler değişiklikler için tanıda çok yararlıdır, genetik test yapılması da tanıyı güçlendirir (Resim 2).^[4,26]

Klinik Özellikler, Tanı

FEVR; anormal retinal vasküler gelişim nedeniyle ortaya çıkan retina periferinde iskemi, neovaskülarizasyon, eksüdasyon, ka-

nama, retinal foldlar, vitreoretinal arayüz değişiklikleri ve retina dekolmanı ile seyreden bir hastalıktır. İskemik avasküler alanlar, retinada neovaskülarizasyon gelişimine neden olur. Damarlardan oluşan sızıntı, retina içi-altı eksüstasyonlara ve eksüdatif retina dekolmanına neden olabilir. Bazı gözlerde skatrisyel değişiklikler meydana gelebilir. Bu değişiklikler; damarlarda düzleşme, fovea ektopisi, retinal foldlar, traksiyonel retina dekolmanıdır. Diğer komplikasyonlar; katarakt, band keratopati, rubeozis iridis, neo-vasküler glokom, şaşılık ve ftizis bulbidir. [6, 7, 27, 28]

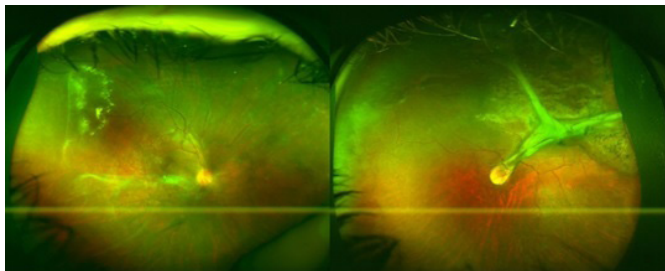
Vasküler değişiklikler: Özellikle temporal ekvator da periferik retina damarları anormal olarak sonlanır. Periferik vasküler tortiosite, telenjiyektazi ve neovaskülarizasyon görülebilir. Fibrovasküler proliferasyon ve vitreoretinal traksiyon damarlarda düzleşmeye, makula ve optik diskin temporale doğru sürüklenmesine neden olabilir. Şiddetli vakalarda retina displazisi olabilir. Periferik retina damarlarında anatomik ve fonksiyonel değişiklikler olabilir. [28]

- * Anatomik değişiklikler: Aberan çevresel periferik damarlar, venöz ve arteriyel tortiosite, geç fazda optik disk sızıntısı, santral-periferik telenjiyektaziler, kapiller anormallikler
- * Fonksiyonel değişiklikler: Venler arası şant, arteriyovenöz geçiş zamanında uzama, koroid perfüzyonunda bozukluk

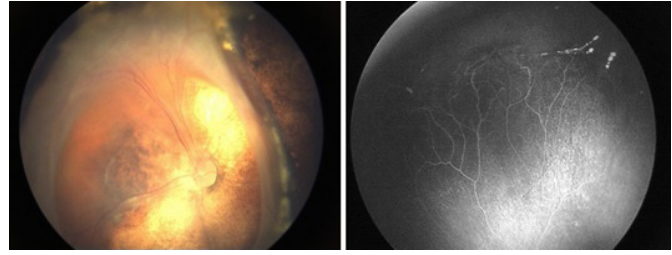
Vasküler değişiklikler sadece periferik retinada değildir. Optik koherens tomografi anjiyografi (OCTA) ile yapılan çalışmalarda, FEVR'li hastalarda periferik retinada görülen damarsal anomalilere ek olarak makular mikrovasküler kapiller ağ anormallikleri olduğu ve FEVR'li hastalarda OCTA'da makulada görülen vasküler değişikliklerin periferik retina vasküler değişiklikleri için bir belirteç olabileceği ifade edilmiştir. Ayrıca yüzeysel kapiller pleksusta vasküler dansitede görülen azalma, görme azlığı ile ilişkili bulunmuştur. [29-31]

Başka bir çalışmada FEVR'li olgularda küçük foveal avasküler zon % 31.70 oranında bulunmuştur. [32] Santral retina kalınlığında artış, yüzeysel foveal damar dansitesinde azalma, iç retina tabakalarının mevcudiyetinde azalma saptanan diğer bulgulardır. Genotip-fenotip korelasyonu yapıldığında, LRP5 mutasyonu olan gözlerin FDZ4 ya da TSPAN12 mutasyonu olan gözlerle göre hastalığın daha hafif formunda olduğunu ifade etmişlerdir. [32]

Retinal foldlar; radyal olarak en sık temporal kadrana doğru uzanır (Resim 1, Resim 3), ancak diğer kadrarlarda da görülebilir. [5] Dairesel retinal foldlar olabilir (resim 4) ya da arka kutuptan lens arkasına uzanan retina katlantısı görülebilir. Bu foldlar subretinal eksüda ve kanama ile birlikte olabilir. Retinal katlantısı olan hastalarda %21.7 oranında proliferasyonda rekürrens görülebilir. [33]



Resim 3: Hastanın sağ gözünde periferik retinada avasküler alan ve vasküler - avasküler sınırda eksüda görülürken sol gözde optik diski üst temporale doğru çeken falsiform retina katlantısı görülmektedir.



Resim 4: Sağ göz renkli fundus resmi: İki yaşındaki kız çocuğunda sağ gözde nazalde dairesel retinal fold, optik diskten üst temporale uzanan traksiyonel retina dekolmanı Sol göz geniş açılı florescein anjiyografi: Hastanın asemptomatik olan sol gözünde geniş açılı anjiyografide retina damarlarının periferde anormal şekilde sonlandığı ve periferik retinada oluşan iskemik avasküler alanlar görüyor.

Retina dekolmanı, %21-61 oranında bildirilmiştir. [5,7,34] Traksiyonel, eksüdatif ya da yırtıklı olabilir. Yırtıklı retina dekolmanı olan olgularda; yuvarlak delikler (%71,1), atnalı yırtık (%22,2) dev yırtık (%6,7), subretinal fibrozis (%44,4), koroid dekolmanı (%13,3) görülmüştür. Olguların daha hafif evrede olan diğer gözlerinde lattis dejenerasyonu (%53,7), vitreus traksiyonu (%51,2), retina yırtıkları saptanmıştır. FEVR'li olguların asemptomatik olan diğer gözlerinin muayenesi bu yüzden çok önemlidir. [35]

Vitreusun yapısı: Bu hastalarda vitreus dikkat çekici olarak disgenik (embriyolojik olarak olması gerektiği gibi gelişmemiş) yapıdadır. (Norrie hastalığı, PFVS ve ROP'da da benzer vitreus yapısı görülür). Arka hyaloid ile retina arasında patolojik yapışıklıklar vardır. Perifoveal arka vitreus dekolmanı daha erken yaşta başlar, anormal vitreoretinal yapışıklıklar nedeniyle buna bağlı komplikasyonlar görülür. Arka hyaloid kontraktıl özelliğindedir. Lazer fotokoagülasyonu ya da antiVEGF tedaviden sonra kontraksiyon oluşarak vitreoretinal traksiyona neden olabilir. [21]

Yonekawa Y ve ark'nın çalışmasında optik koherens tomografi ile özellikle vitreoretinal arayüzde olmak üzere %75 oranında patolojik bulgu saptanmıştır. [21] Evre 1'de %52 oranında, Evre 2 ve üzerindeki hastaların tamamında bir ya da iki patolojik bulgu görülmüştür.

Bunlar:

- Arka hyaloid disorganizasyonu, vitreoskizis
- Vitreomaküler traksiyon, vitreopapiller traksiyon, vitreofold traksiyon, vitreo-lazer skar traksiyonu
- Makula ödemi, ekstramaküler ödem, intraretinal eksudalar
- Foveada retina iç katlarının persistansı
- ELM, elipsoid zon, interdigitasyon zonu yıkımı
- RPE atrofi
- Vitreus içi kanama görülebilir.

Çoğu makula ödemi posterior hyaloidal disorganizasyon/ kontraksiyon ile birlikte. [36]

En az bir gözünde optik koherens tomografide (OCT'de) yukarıda belirtilen değişiklikler görülen çocuk yaş grubunda bir hastada ayırıcı tanıda FEVR hastalığının düşünülmesi gerektiği bildirilmektedir.

Klinik görünüm asemptomatik-avasküler periferik retinadan tam görme kaybıyla sonuçlanan total retina dekolmanına kadar giden geniş yelpazede görülebilir Kashani ve arkadaşlarının sınıflamasına göre hastalık 5 evrede incelenmektedir (tablo 1). [28]

Tablo 1: FEVR hastalığında evreleme^[28]

Evre 1	Periferik retinada avasküler alanlar A: Eksüda ya da sızıntı yok B: Eksüda ya da sızıntı var
Evre 2	Ekstraretinal neovaskülarizasyon A: Eksüda ya da sızıntı yok B: Eksüda ya da sızıntı var
Evre 3	Makulayı içine almayan retina dekolmanı A: Eksüda ya da sızıntı yok B: Eksüda ya da sızıntı var
Evre 4	Makulayı içine alan retina dekolmanı A: Eksüda ya da sızıntı yok B: Eksüda ya da sızıntı var
Evre 5	Total retina dekolmanı

Hastalığın progresyonu her zaman bu sınıflandırmadaki evre sırasıyla gitmeyebilir.^[4]

Bilateralite: Hastalık iki taraflı görülür ancak asimetrik seyreder.^[5] (Resim 3, Resim 4) Asimetrimin nedeni tam olarak açıklanamamaktadır. Göz gelişimi sırasındaki lokal-çevresel faktörler ya da bir gözdeki somatik genetik varyant sorumlu tutulmaktadır. Genlerdeki tam olmayan penetrans ve değişken ekspresivitenin yaygın olması da bu durumu açıklayabilir.^[17] Aldiri ve ark bu değişkenliği geliştirmekte olan fetal retinadaki asimetrik gen ekspresyonu ile ilişkilendirmiştir. Asimetrik fetal gen ekspresyonu, mikroRNA ekspresyon asimetrisi, histon modifikasyonları ve geliştirmekte olan dokulardaki DNA metilasyonu dahil epigenetik modifikasyonlarla düzenlenir.^[37]

Tek taraflı vakalar da (%3.22 oranında) bildirilmiştir.^[15] Çin'den Tian ve ark tarafından bildirilen bu çalışmada 621 FEVR'li vaka incelenmiş ve bunların içinde geniş açılı anjiyografi ve genetik test ile (LRP5, FZD4, ZNF408, NDP, ve TSPAN12 genlerindeki mutasyona yönelik) doğrulanmış 20 tek taraflı FEVR olgusu bildirilmiştir. Tek taraflı olgularda daha çok LRP5 mutasyonu saptanmıştır (%55), hastalarda ilk başvuruda en sık görülen patolojiler retina dekolmanı (%60) ve retina katlantısı olarak bildirilmiştir. Ayırıcı tanıda tek taraflı olguların en çok PFVS ile karıştığı belirtilmektedir. Tek taraflı olgularda tanıdaki gecikme yüzünden dekolman oranının fazla olduğu belirtilmiştir. Tek taraflı olma nedeninin göz gelişimi sırasında 2 göz arasında epigenetik regülasyonlar arasındaki farklılık olabileceği bildirilmiştir.^[15] Ancak çalışmadaki hastaların yaş ortalamasının 2.6'dır, yaşam boyu aktif ilerleme olasılığı olan ve asimetrik tutulum gösteren bir hastalık için ileri yaşlarda sağlam gözde sorun çıkmayacağı anlamına gelmediği belirtilmektedir.^[38]

Ayırıcı Tanı

Konjenital ve edinsel bazı hastalıklarla karışabilir. Bunlar; Norrie hastalığı, Coats, Persistan Fetal Vaskülatür Sendromu (PFVS), inkontinentia pigmenti, ROP, retinal kapiller anjiyom, Eales hastalığı, retinoskizis, orak hücreli anemi, toksokariasis, retinoblastom ayırıcı tanıda düşünülmelidir.^[5,7,39] Bir çalışmada 145 FEVR hastası değerlendirilmiş ve hastaların sadece 41'inin FEVR ön tanısıyla, diğer hastaların farklı tanımlarla sevk edildiği belirtilmiştir.^[5] Optik diskten radial olarak perifer ve silier cisim önüne kadar uzanan olgular PFVS ile karıştırılabilir.^[39]

Tek taraflı olgularda diğer gözün skleral depresyonla periferik retina muayenesi gereklidir. Çocuklarda skleral indentasyonla periferik retina muayenesi güç olduğu için genel anestezi altında muayene gereklidir. Geniş açılı FFA vasküler yapıyı değerlendirmeyi sağlar, genel anestezi altında yapılabilir. (Resim 4) Gerekli durumlarda aile üyelerinin muayenesi tanıya yardımcı olabilir. (Resim 2)

ROPER (ROP vs FEVR): Prematüre bebeklerde de FEVR görülebilir. Bu durumda FEVR ile ROP ayırıcı tanısını yapmak güç olabilir.^[5] FEVR ömür boyu süren bir hastalık olduğu için ayırıcı tanı, takipler bakımından önemlidir. Hem FEVR hem de ROP periferik avaskülarite, retina neovaskülarizasyonları, retina dekolmanı ile seyreden hastalıklardır. Ancak ROP'un klinik gidişine ait zamanlama öngörülebilir; tedavi gerektiren retina neovaskülarizasyonları postmenstrüel olarak ortalama 37. haftada, retina dekolmanı ortalama 41. haftada gelişmektedir. Retinada sekel gelişmiş ROP'lu hastalarda yaşamın ileri dönemlerinde retina dekolmanı gelişebilir. Ancak bu hastalığın progresyonu nedeniyle değil, bıraktığı sekel ile ilgilidir. FEVR ise tüm hayat boyunca aktif olabilen bir hastalıktır, çocukluk çağında, erişkin dönemde görülebilir. Bu nedenle bu iki hastalığın ayırıcı tanısının yapılması, takip ve tedaviyi yönlendirme açısından önemlidir. Ancak bazı olgularda bu iki hastalığın ayırımını yapmak mümkün olmayabilir. ROPER (ROP + Eksudatif Retinopati-ER) tanımı bu vakalar için kullanılmaktadır.^[40-43]

Prognoz

Genellikle çocukluk çağında ileri evre hastalık saptanır. İlk 3 yılda prognoz kötüdür. Çocukluk-ergenlik çağı semptom varsa yirmili yaşlara kadar ilerler. Daha sonraki yaşlarda da geç progresyon görülebilir. FEVR, genellikle durağan ve alevlenme dönemleri ile ilerleme gösteren ömür boyu süren bir hastalıktır.^[34,44] Rekürrenslerin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Çocukluk-ergenlik çağı semptom varsa yirmili yaşlara kadar ilerler. Uzun süre stabil gittikten sonra reaktivasyon görülebilir (20 yıl sonra bile). Bu nedenle FEVR, düzenli muayene ve gerektiğinde tedavilerle ömür boyu takip gerektirir.^[38] Hastalarda rekürrenslerin zamanında belirlenip tedavi edilmesi için 6 ayda bir geniş açılı anjiyografi önerilmektedir.

Tedavi

Asemptomatik ve periferik retinada avasküler alanların olduğu hastalarda (Evre 1) lazer tedavisi tartışmalıdır.^[4,7]

Vasküler-avasküler retina sınırında sızıntı aktivite belirtisidir ve tedavi gerekir.

Lazer Tedavisi: Tedavide öncelikle bütün iskemik alanlara lazer fotokoagülasyonu uygulanır. Ancak fotokoagülasyon tedavisi nöksleri tamamen önlemez. Evre 2'de tedaviye rağmen %10-20 hastada progresyon görülebilir. Retinada yırtık oluşumundan kaçınmak için fibrovasküler proliferasyondan uzağa, sadece avasküler retinaya uygulanmalıdır.^[23]

Anti VEGF Tedavi: Neovaskülarizasyonu ve eksüdasyonu azaltır.^[45,46] Ancak tedavi zamanlaması ve doz tartışmalıdır. Fibrovasküler proliferasyonun kontraksiyonu görülebilir. Eksüdayonun hızlı rezolüsyonu traksiyonu arttırabilir. Monoterapide yeri yoktur.

Cerrahi Tedavi

Skleral çöktürme: [6,7] Traksiyon 2 kadrandan azsa ve traksiyon ekvatorun önündeyse uygulanabilir

Vitreoretinal cerrahi: [47,48] Cerrahide amaç vitreoretinal traksiyonları ortadan kaldırmaktır. Cerrahiye rağmen hastalığa bağlı komplikasyonlar çoktur. [49] Tekrarlayan ameliyatlara gerekebilir. Vitreusun yapısı-arka vitreus disorganizasyonu nedeniyle cerrahi oldukça güçtür ve komplikasyonlara açıktır. Enzimatik vitreolizis ile ilgili uygulamaların gelişimi bu cerrahide kolaylık sağlayabilir.

Vitreoretinal cerrahideki güçlükler:

- Vitreusun yapısı-arka vitreus disorganizasyonu
- Pediatrik gözlerde arka hyaloid sıkı yapışıktır, retinadan ayırmak için bimanüel diseksiyon gerekebilir ancak iskemik periferik retinada delik oluşturma riski yüksektir
- Yırtık varlığında yüksek oranda PVR riski vardır
- Vasküler aktivite ve inflamasyonun devam ediyor olması, postoperatif kanama ve proliferasyona neden olabilir.

Progresif maküler çekinti, fold ya da dekolman gelişmeden önce yapılan vitreoretinal cerrahinin hem anatomik hem de fonksiyonel sonuçlarının daha iyi olabileceği bildirilmiştir. [50]

Ameliyat endikasyonu, hastalığın evresine ve diğer gözün durumuna göre belirlenir. Örneğin, bir gözünde kronik ve şiddetli total retina dekolmanı olan bir gözde diğer göz çok erken evrelerde ve iyi görme keskinliğine sahipse dekolman olan gözüne ameliyat önerilmeyebilir. Progresif bilateral total retina dekolmanı erken tanısı alan genç bir hastada vitrektomi bir veya her iki gözde önerilebilir. [22]

Alternatif Tedaviler

Thanos A ve ark FEVR'de anjiyografide geç fazda posteriyor ve periferik vasküler sızıntıyı tanımlamışlar ve buna LAPPEL bulgusu (Late- phase Angiographic Posterior and Peripheral Vascular Leakage) adını vermişlerdir. Periferdeki avasküler alanla, vasküler sağlam retina arasında fonksiyonu bozulmuş ve geçirgenlikleri artmış endotel hücrelerini içeren bir alan olduğunu, bu bölgede anjiyografide geç dönemde sızıntı meydana geldiğini ve bu sızıntı olan bölgelerde daha sonraki dönemde iskemi gelişebileceğini ifade etmişlerdir. [51] Başka bir çalışmada FEVR'li olgulardaki LAPPEL %49.5 olarak bulunmuştur. [29] Periferik retinal iskemide komplikasyonların gelişimini engellemek için antiinflamatuvar tedavinin etkili olabileceğini söylemişlerdir. (Nonsteroidal antiinflamatuvarlar, Steroidler -topikal, perioküler, intravitreal) (Resim 5). [51]



Resim 5: FEVR'li bir olguda LAPPEL bulgusu. Ortadaki resimde periferdeki avasküler alanla, vasküler sağlam retina arasında fonksiyonu bozulmuş ve geçirgenlikleri artmış endotel hücrelerini içeren bir alan mevcut (ortadaki resim beyaz ok), bu bölgede anjiyografide geç dönemde sızıntı meydana gelmektedir.

Ohlmann A ve ark rekombinant Norrinin, invitro endotel hücrelerinde claudin-5 and VE-cadherin ekspresyonunu artırarak endotel hücre sıkı bağlantılarının arttığını ve kan retina bari-

yerinin devamlılığını sağladığını ifade etmişlerdir. Bu etki sadece VEGF varlığında görülmektedir. Kapiller kapanma ve sızıntı ile seyreden retinal damar hastalıklarında potansiyel antiinflamatuvar etkinin ve Wnt sinyal yolağının modülasyonunun FEVR'in uzun dönem tedavisinde değerlendirilmesinin dikkate değer olduğunu söylemektedirler. [52] gelecekte, Norrin proteini tedavisi ile insan retinal endotel hücrelerinin sağlığını ve rejenerasyonunu doğru- dan değiştirmek amacıyla çalışmalar yapılmaktadır. [53]

Sonuç

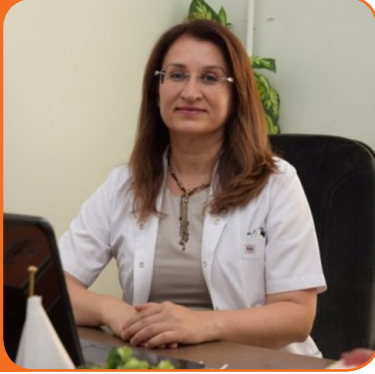
FEVR, nadir görülen bir hastalıktır, ancak asemptomatik bireyler nedeniyle görülenden daha sık olabileceği tahmin edilmektedir. Tanı 3 yaş altında olduğunda prognoz daha kötüdür. Tanıda aile öyküsünün varlığı önemlidir ancak aile öyküsünün olmaması tanıyı dışlamaz. Küçük çocuklarda skleral indentasyonla muayene güç olacağından genel anestezi altında muayene gereklidir. Bu özellikle semptomları ağır olan gözden çok, genellikle asemptomatik olan diğer göz için çok önemlidir. Anestezi altında geniş açılı anjiyografi, muayenede görülemeyen periferik retinadaki iskemik alanları göstermesi bakımından önemlidir. Hastalık ömür boyu aktivasyon ve progresyon gösterebilir, bu nedenle takip çok önemlidir, geniş açılı anjiyografi takiplerde önem kazanmaktadır. Asemptomatik aile bireylerinin muayenesi, gereken durumlarda geniş açılı anjiyografi çekilmesi ve ailenin bilgilendirilmesi gereklidir. Erken evrelerde etkili tedavi ile olumsuz sonuçlar önlenir.

Kaynaklar

1. Criswick VG, Schepens CL. Familial exudative vitreoretinopathy. Am J Ophthalmol 1969; 68: 578-594
2. Canny C L, Oliver G L. Fluorescein Angiographic Findings in Familial Exudative Vitreoretinopathy Arch Ophthalmol.1976; 94(7):1114-20.
3. Gilmour DF. Familial exudative vitreoretinopathy and related retinopathies. Eye 2015; 29(1):1-14.
4. Kashani AH, Learned D, Nudleman E, Drenser KA, Capone A, Trese MT. High prevalence of peripheral retinal vascular anomalies in family members of patients with familial exudative vitreoretinopathy.Ophthalmology. 2014;121(1):262-268.
5. Ranchod TM, Ho LY, Drenser KA, Capone A Jr, Trese MT. Clinical presentation of familial exudative vitreoretinopathy.Ophthalmology. 2011;118(10):2070-5.
6. Sızmaz S, Yonekawa Y, T Trese M. Familial Exudative Vitreoretinopathy. Turk J Ophthalmol. 2015; 45(4):164-168
7. Shukla D, Singh J, Sudheer G, Soman M, John RK, Ramasamy K, et al. Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR). Clinical profile and management. Indian J Ophthalmol. 2003; 51(4): 323-328.
8. Collin RW, Nikopoulos K, Dona M, Gilissen C, Hoischen A, Boonstra FN et al. ZNF408 is mutated in familial exudative vitreoretinopathy and is crucial for the development of zebrafish retinal vasculature. Proc Natl Acad Sci USA 2013; 110: 9856-9861.
9. Nikopoulos K, Gilissen C, Hoischen A, CEv Nouhuys, Boonstra FN, Blokland EA et al. Next-generation sequencing of a 40Mb linkage interval reveals TSPAN12 mutations in patients with familial exudative vitreoretinopathy. Am J Hum Genet 2010; 86(2): 240-247.
10. Robitaille J, MacDonald ML, Kaykas A, Sheldahl LC, Zeisler J, Dube ' M et al. Mutant frizzled-4 disrupts retinal angiogenesis in familial exudative vitreoretinopathy. Nat Genet 2002; 32(2): 326-330.
11. Toomes C, Bottomley HM, Jackson RM, Towns KV, Scott S, Mackey DA et al. Mutations in LRP5 or FZD4 underlie the common familial exudative

- ve vitreoretinopathy locus on chromosome 11q. *Am J Hum Genet* 2004; 74(4): 721–730.
12. Poulter JA, Ali M, Gilmour DF, Rice A, Kondo H, Hayashi K et al. Mutations in TSPAN12 cause autosomal-dominant familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Hum Genet* 2010; 86(2): 248–253.
13. Chen ZY, Battinelli EM, Fielder A, Bunday S, Sims K, Breakefield XO et al. A mutation in the Norrie disease gene (NDP) associated with X-linked familial exudative vitreoretinopathy. *Nat Genet* 1993; 5(2): 180–183.
14. Salvo J, Lyubasyuk V, Xu M, Wang H, Wang F, Nguyen D, et al. Next-generation Sequencing and Novel Variant Determination in a Cohort of 92 Familial Exudative Vitreoretinopathy Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(3): 1937–46.
15. Tian T, Chen C, Zhang X, Zhang Q, Zhao P. Clinical and Genetic Features of Familial Exudative Vitreoretinopathy With Only-Unilateral Abnormalities in a Chinese Cohort. *JAMA Ophthalmol*. 2019; 137(9): 1054–1058.
16. Li JK, Li Y, Zhang X, Chen CL, Rao YO, Fei P, et al. Spectrum of Variants in 389 Chinese Proband With Familial Exudative Vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59(13): 5368–5381.
17. Drenser KA. Wnt signaling pathway in retinal vascularization. *Eye Brain*. 2016; 8:141–146.
18. Tauqeer Z, Yonekawa Y. Familial Exudative Vitreoretinopathy: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Asia Pac J Ophthalmol* . 2018;7(3):176–182.
19. Wang Y, Rattner A, Zhou Y, Williams J, Smallwood PM, Nathans J. Norrin/Frizzled4 signaling in retinal vascular development and blood brain barrier plasticity. *Cell* 2012; 151(6): 1332–1344.
20. WuW-C, Drenser K, Trese M, Capone A Jr, Dailey W. Retinal phenotype-genotype correlation of pediatric patients expressing mutations in the Norrie disease gene. *Arch Ophthalmol*.2007;125(2): 225–230.
21. Yonekawa Y, Thomas BJ, Drenser KA, Trese MT, Capone A Jr. Familial Exudative Vitreoretinopathy: Spectral-Domain Optical Coherence Tomography of the Vitreoretinal Interface, Retina, and Choroid. *Ophthalmology*. 2015;122(11):2270–7.
22. Yamane T, Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Surgical outcomes of progressive tractional retinal detachment associated with familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(5):1049–55 Nov;158(5):1049–55
23. Pendergast SD, Trese MT. Familial exudative vitreoretinopathy. Results of surgical management. *Ophthalmology*. 1998; 105(6):1015–23.
24. Yuan M, Yang Y, Yu S, Hu A, Lu L, Ma J et al. Posterior pole retinal abnormalities in mild asymptomatic FEVR. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Dec 16;56(1):458–63.
25. Yuan M, Yang Y, Yan H, Li J, Liu R, Li T et al. Increased posterior retinal vessels in mild asymptomatic familial exudative vitreoretinopathy eyes. *Retina*. 2016; 36(6):1209–15.
26. Lyu J, Zhang Q, Wang SY, Chen YY, Xu Y, Zhao PQ. Ultra-wide-field scanning laser ophthalmoscopy assists in the clinical detection and evaluation of asymptomatic early-stage familial exudative vitreoretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017; 255(1):39–47
27. Selvan H, Swamy DR, Temkar S, Venkatesh P, Gupta S. Familial Exudative Vitreoretinopathy and Glaucoma: Observations, Insights, and Management Strategies *J Glaucoma* 2018; 27(1):e1–e6.
28. Kashani AH, Brown KT, Chang E, Drenser KA, Capone A, Trese MT. Diversity of retinal vascular anomalies in patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2220–7
29. Koulisis N, Moysidis SN, Yonekawa Y, Dai YL, Burkemper B, Wood EH, et al. Correlating Changes in the Macular Microvasculature and Capillary Network to Peripheral Vascular Pathologic Features in Familial Exudative Vitreoretinopathy. *Ophthalmol Retina* 2019; 3(7):597–606.
30. Zhang J, Jiang C, Ruan L, Yang Q, Chang Q, Huang X. Macular capillary dropout in familial exudative vitreoretinopathy and its relationship with visual acuity and disease progression. *Retina* 2020; 40(6):1140–1147.
31. Hsu ST, Finn AP, Chen X, Ngo HT, House RJ, Toth CA, et al. Macular Microvascular Findings in Familial Exudative Vitreoretinopathy on Optical Coherence Tomography Angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2019; 50(5):322–329.
32. Chen C, Liu C, Wang Z, Sun L, Zhao X, Li S, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Familial Exudative Vitreoretinopathy: Clinical Features and Phenotype-Genotype Correlation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; 59(15):5726–5734.
33. Nishina S, Suzuki Y, Yokoi T, Kobayashi Y, Noda E, Azuma N. Clinical features of congenital retinal folds. *Am J Ophthalmol*. 2012; 153(1):81–7. e1.
34. Benson WE. Familial exudative vitreoretinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc*.1995; 93:473–521.
35. Yuan M, Ding X, Yang Y, Liu F, Li J, Liang X et al. Clinical features of affected and undetached fellow eyes in patients with FEVR-associated rhegmatogenous retinal detachment. *Retina*. 2017; 37(3): 585–591.
36. Rao P, Lertjirachai I, Yonekawa Y, Hasbrook M, Thomas BJ, Wood EH, et al. Etiology and clinical characteristics of macular edema in patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Retina* 2020; 40 (7):1367–1373
37. Aldiri I, Xu B, Wang L, Chen X, Hiler D, Griffiths L et al. The Dynamic Epigenetic Landscape of the Retina During Development, Reprogramming, and Tumorigenesis. *Neuron*. 2017; 94(3):550–568.e10.
38. Wood EH, Drenser KA, Capone A Jr. Diagnosis and Management of Familial Exudative Vitreoretinopathy: A Lifelong, Progressive, and Often Asymmetric Disease. *JAMA Ophthalmol* 2019;137 (9): 1059–1060
39. Kartchner JZ, Hartnett ME. Familial Exudative Vitreoretinopathy Presentation as Persistent Fetal Vasculature *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2017; 6:15–17.
40. John VJ, McClintic JI, Hess DJ, Berrocal AM. Retinopathy of Prematurity Versus Familial Exudative Vitreoretinopathy: Report on Clinical and Angiographic Findings. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016; 47(1):14–9
41. Gologorsky D, Chang JS, Hess DJ, Berrocal AM. Familial exudative vitreoretinopathy in a premature child *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2013; 44(6):603–5.
42. John VJ, McClintic JI, Hess D, Berrocal A. Retinopathy of Prematurity Versus Familial Exudative Vitreoretinopathy: Report on Clinical and Angiographic Findings. *Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging Retina* 2016; 47(1):14–19
43. John VJ, McClintic JI, Hess DJ, Berrocal AM. Retinopathy of Prematurity Versus Familial Exudative Vitreoretinopathy: Report on Clinical and Angiographic Findings *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016;47(1):14–9.
44. Zujaja T, Yoshihiro Y. Familial Exudative Vitreoretinopathy: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology* 2018;7(3):176–182.
45. Tagami M, Kusuhara S, Honda S, Tsukahara Y, Negi A. 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(12):1787–9.
46. Quiram PA, Drenser KA, Lai MM, Capone Jr A, Trese MT Treatment of Vascularly Active Familial Exudative Vitreoretinopathy With Pegaptanib Sodium (Macugen) *Retina* 2008; 28(3 Suppl): S8–12.
47. Erol N, Bilgeç MD, Özalp O. Çocukluk çağında vitreoretinal cerrahi gerektiren makülayi etkilemiş hastalık tabloları ve cerrahi yöntemler. *Akar S, editör. Maküla Hastalıklarında Vitreoretinal Cerrahi*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.60–74.
48. Sen P, Singh N, Rishi E, Bhende P, Rao C, Rishi P, et al. Outcomes of surgery in eyes with familial exudative vitreoretinopathy-associated retinal detachment. *Ophthalmol*. 2020 Jun;55(3):253–262.

49. Hocaoglu M, Karacorlu M, Muslubas IS, Ersoz MG, Arf S. Anatomical and Functional Outcomes Following Vitrectomy for Advanced Familial Exudative Vitreoretinopathy: A Single Surgeon's Experience. Br J Ophthalmol 2017 ;101(7):946-950.
50. IwataA, KusakaS, Ishimaru M, Kondo H, Kuniyoshi K Early Vitrectomy to Reverse Macular Dragging in a One-Month-Old Boy With Familial Exudative Vitreoretinopathy Am J Ophthalmol Case Rep 2019; 15: 1-3
51. Thanos A, Todorich B, Trese MT. A Novel Approach to Understanding Pathogenesis and Treatment of Capillary Dropout in Retinal Vascular Diseases. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina 2016;47(3):288-292
52. Ohlmann A, Tamm ER. Norrin: molecular and functional properties of an angiogenic and neuroprotective growth factor. Prog Retin Eye Res. 2012;31(3):243-57
53. Dailey WA, Drenser KA, Wong SC, Cheng M, Vercellone J, Roumayah KK et al. Norrin Treatment Improves Ganglion Cell Survival in an Oxygen-Induced Retinopathy Model of Retinal Ischemia Exp Eye Res 2017; 164:129-138.



Prof. Dr. Nazmiye EROL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1990 yılında mezun oldu. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimi ardından aynı klinikte tıbbi retina ve vitreoretinal cerrahi eğitimi aldı. 2004 yılında Michael Trese ve Antonio Capone'nin kliniğinde pediatrik vitreoretinal cerrahi konusunda gözlemci olarak bulundu. 2006 yılında doçent, 2012 yılında da profesör oldu. Halen Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında, tıbbi retina, vitreoretinal cerrahi (pediatrik-erişkin) konularında çalışmaktadır.