

DERLEME REVIEW

Famiyal Drusen, Doyne Petek Retina Distrofisi (Malattia Leventinese), Pigmentli Paravenöz Korioretinal Atrofi ve Geç Başlangıçlı Retina Dejenerasyonu

Doyne Honeycomb Retinal Dystrophy (Malattia Leventinese), Pigmented Paravenous Retinochoroidal Atrophy, Late-onset Retinal Degeneration

Nihat Sayın* / **ORCID No:** 0000-0002-1442-9743, Leyla Hazar** / **ORCID No:** 0000-0002-8206-781X

*Doç. Dr. SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Dr., Kızıltepe Devlet Hastanesi

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

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Nihat Sayın, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Sekreter-yası Turgut Özal Bulvarı No:1 Halkalı, Küçükçekmece, İSTANBUL **Tel./Phone:** +90 55334383755, **E-posta/E-mail:** nihatsayin@yahoo.com

ÖZ

Hereditör retina hastalıkları, retinanın dejenerasyonu ile sonuçlanan gen mutasyonlarının neden olduğu nadir görülen bir grup heterojen hastalıktır. Familial drusen (FD), dominant drusen veya Doyne petek retina distrofisi olarak da bilinen Malattia Leventinese, ilk olarak 1925'te İsviçre'nin güneyindeki Ticino kantonunda Leventine Vadisi'nde yaşayan hastalarda tanımlanmıştır. Karakteristik klinik bulgular arasında radyal maküler drusen, büyük konfluent drusen ve jukstapapiller drusen yer almaktadır. Özellikle 3. ve 5. dekatta başlayan erken görsel semptomlar arasında merkezi görmede azalma, fotofobi ve metamorfopsi yer almaktadır. Pigmentli paravenöz korioretinal atrofi (PPKRA), retina venleri boyunca dağılım gösteren peripapiller ve radyal retinokoroidal atrofi alanlarıyla karakterize perivenöz pigment birikimlerinin görüldüğü nadir bir hastalıktır. Bilateral ve simetrik özellik gösteren bu hastalıkta hastalar genellikle asemptomatiktir ve hastalık ilerleyici değildir veya çok yavaş ilerler. C1QTNF5 gen mutasyonlarının neden olduğu otozomal dominant geçişli geç başlangıçlı retina dejenerasyonu (LORD), perimaküler ve midperifer retinada tipik anormallikler gösteren, santral görme kaybı ve gece körlüğüne neden olan bir hastalıktır. İlginç bir şekilde, LORD hastalarında uzun, anterior yerleşimli lens zonülleri ve iris pigment kaybı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Familial drusen, doyne petek retina distrofisi, pigmentli paravenöz korioretinal atrofi, geç başlangıçlı retina dejenerasyonu

ABSTRACT

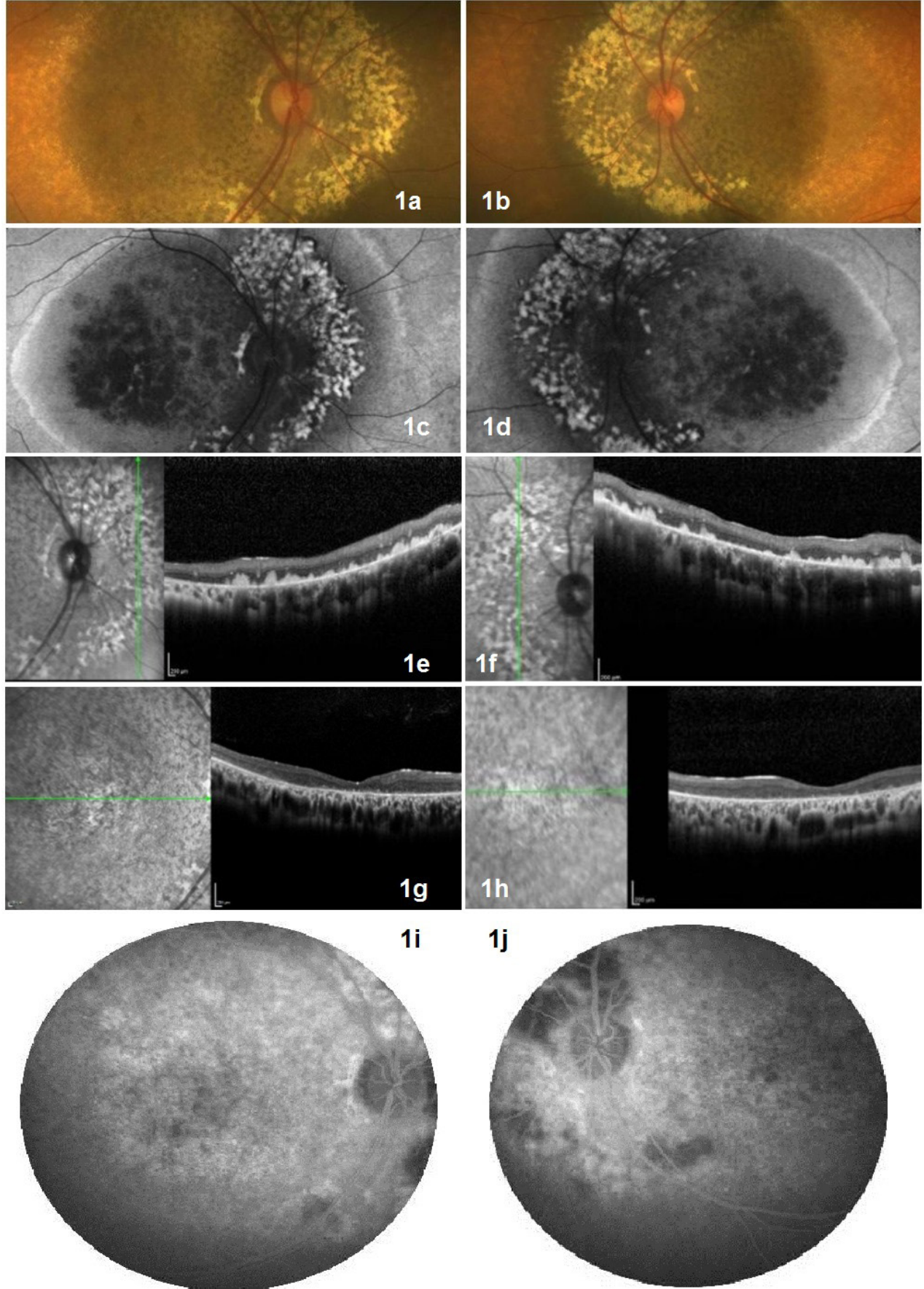
Inherited retinal diseases are a group of rare, heterogenous eye disorders caused by gene mutations that result in degeneration of the retina. Malattia Leventinese, also known as familial drusen, dominant drusen, or Doyne honeycomb retinal dystrophy, was first described in patients living in the Leventine Valley in canton Ticino of southern Switzerland in 1925. Characteristic clinical findings include radial macular drusen, large confluent drusen, and juxtapapillary drusen. Especially early visual symptoms typically starting in the 3rd and 5th decades include reduced central vision, photophobia and metamorphops. Pigmented paravenous retinochoroidal atrophy (PPRCA) is an uncommon disease characterized by perivenous aggregations of pigment clumps associated with peripapillary and radial zones of retinochoroidal atrophy that are distributed along the retinal veins. Patients are usually asymptomatic and the disease process is non-progressive or slow and subtly progressive. It is commonly bilateral and symmetric. The autosomal-dominant late-onset retinal degeneration (L-ORD), caused by C1QTNF5 gene mutations, shows typical retinal abnormalities that can extend beyond the macula, and patients can report night blindness in addition to central vision loss. Interestingly, L-ORD patients can have long anteriorly inserted lens zonules and loss of iris pigment.

Keywords: Familial drusen, doyne honeycomb retinal dystrophy (malattia leventinese), pigmented paravenous chorioretinal atrophy and late onset retina degeneration

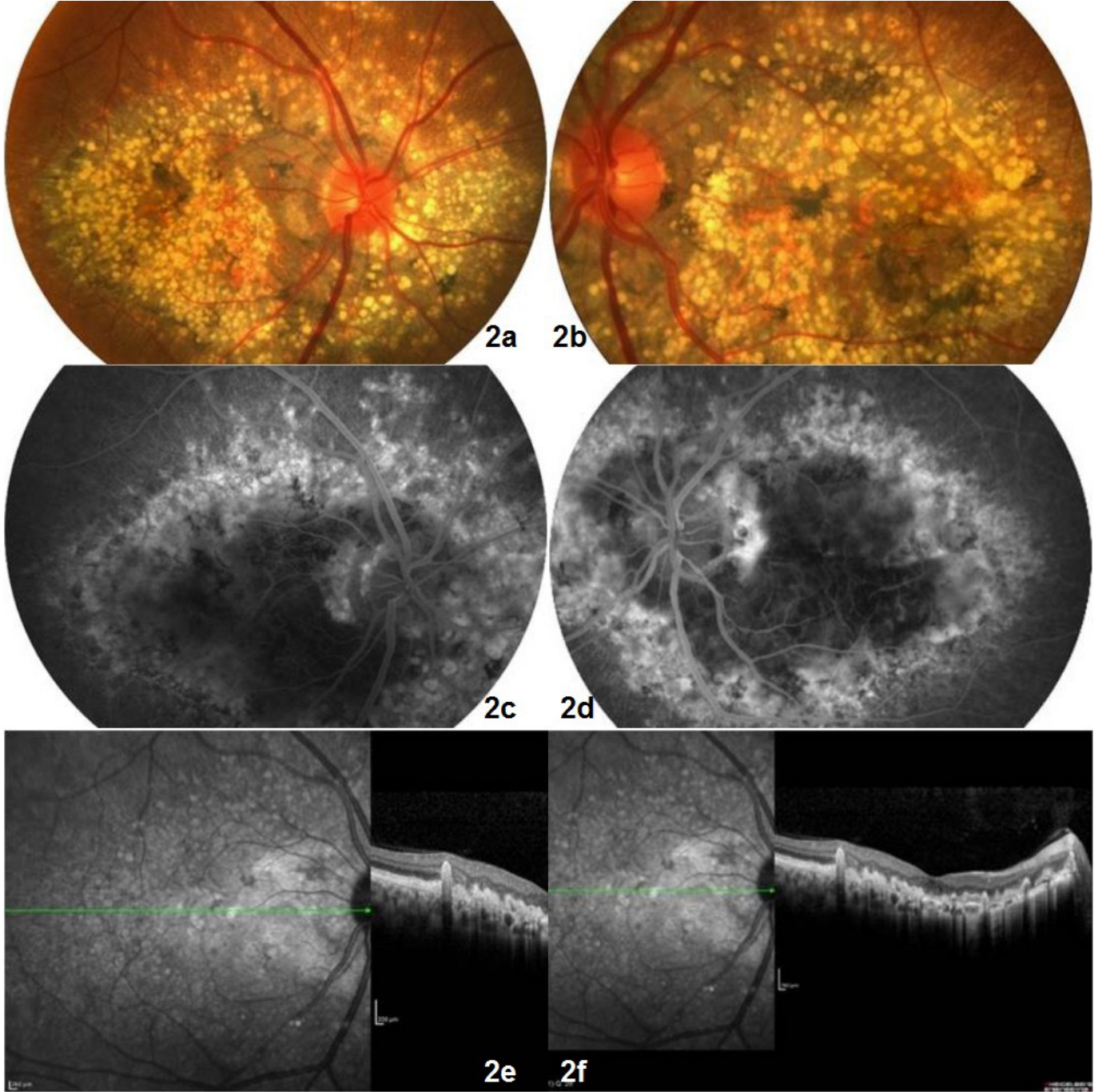
Giriş

Doyne petek retina distrofisi, pigmentli paravenöz korioretinal atrofi ve geç başlangıçlı retina dejenerasyonu diğer retinal distrofilerle sıklıkla karışabilen kendilerine has karakteristik klinik

özellikleri olan nadir görülen retina hastalıklarıdır. Benzer klinik semptomlara sebep olmasına rağmen özellikle semptomların ortaya çıkış zamanı ve yardımcı tanılarda çok önemlidir. Genetik geçişli diğer hastalıklarda olduğu gibi bu nadir görülen



Resim 1. Her iki gözü 5 mps seviyesinde gören 27 yaşındaki familial dominant druzenli bayan hasta. a,b) Her iki gözün birleştirilmiş fundus resminde tüm arka kutba ve diskin nazaline yayılmış bal peteği görünümünde druzenler görülmektedir. Makuladaki druzenlerin nazaldekilere göre daha soluk olduğu izlenmektedir. c,d) Her iki gözün FAF görüntüsünde makuler alan hipootofloresan, disk nazalindeki druzenler hiperotofloresan olarak görülmektedir. e,f) Diskin nazalinden geçen dikey OKT'de RPE atrofi ve çok sayıda druzenoid PED izlenmektedir. g,h) Yatay makula OKT kesitinde her iki gözde RPE ve elipsoid zon atrofik, çok küçük druzen kalıntıları görülmektedir. i,j) FFA'da geç fazda her iki gözde RPE'deki atrofi nedeniyle yaygın hiperfloresan alanlar görülmektedir. Farklı görüntülerin patoloji değerlendirmedeki katkılarına dikkat ediniz. Dr. Mehmet Yasin Teke'nin arşivindedir.



Resim 2. Sağ gözü 0,3 sol gözü 0,1 gören Malattia Leventinese tanıılı 50 yaşındaki erkek hasta. a,b) Renkli fundus fotoğrafında makulada ve diskin nazalinde yaygın druzen (bal peteği görünümü) ve RPE hiperplazileri izlenmektedir. c,d) FFA'da geç dönemde RPE'nin blokajı nedeni ile maküler alan hipo, druzenler ise hiperfloresan görünmektedir. e,f) Yatay makula OKT kesitinde çok sayıda druzenin RPE ve dış retina tabakasının anatomisini bozduğu görülmektedir. Dr. Mehmet Yasin Tekeli'nin arşivindendir.

retina distrofilerinde aile bireylerinin bu hastalık açısından taranması hem erken teşhis hem de genetik danışmanlık açısından son derece önemlidir. Günümüzde bu nadir görülen retina distrofilerinin bilinen bir tedavisi yoktur fakat ileri evrelerde meydana gelen koroidal neovasküler membranlar için intravitreal anti-vas-küler endotelial büyüme faktörleri (VEGF) sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca sigara, obezite ve düzensiz beslenme gibi olumsuz risk faktörlerini düzeltmenin progresyon açısından yararı olduğu gösterilmiştir.

Familiyal Druzen /Doyne Petek Retina Distrofisi / Malattia Leventinese

Familiyal druzen (FD), otozomal dominant druzen veya Doyne petek retina distrofisi olarak da bilinen Malattia Leventinese (ML), ilk olarak 1925'te İsviçre'nin güneyindeki Ticino kantonunda Leventine Vadisi'nde yaşayan hastalarda tanımlanmış olup, progresif görme kaybıyla sonuçlanan otozomal dominant geçişli makula dejenerasyonudur.^[1,2] Fibulin 3/EFEMP1 (EGF-Epidermal Growth Factor-containing fibrillin-like extracellular matrix protein 1) geni hastalıktan sorumludur.^[3]

Klinik Semptomlar ve Bulgular

Karakteristik klinik bulgular arasında küçük radyal druzen, büyük konfluent druzen ve bazen izole bir bulgu olabilen juktapapiller druzen yer almaktadır. Başlangıç yaşı erken çocukluk döneminden ileri yaşlara kadar değişebilir de genellikle orta yaşlarda görülür. Görme, erken evrelerde normaldir ve çoğu zaman druzen ortaya çıktıktan sonra görme yavaş yavaş azalmaya başlar. Hastalarda tipik olarak 25-50 yaşlarında başlayan santral görmede azalma, fotofobi ve metamorfopsi şikayetleri bulunmaktadır. (Resim 1).^[4,5]

Druzen, makülada ve optik sinirin kenarında ve/veya disk nazalinde başlayıp, periferik retina doğru radyal olarak yayılım gösterir. Yaşla birlikte druzenin sayı ve boyutunda artış olur ve gitikçe konfluent hale gelerek tipik petek görünümü meydana gelir.^[6,7] Familial druzen'li hastalarda görülen büyük parasantral druzen, retinal pigment epitel (RPE)-Bruch membran (BM) kompleksinin kalınlaşmasına veya RPE-BM kompleksinin sınırlı lokal elevasyonuna neden olur.^[8] Bazı histopatolojik çalışmalarda bruch membranının tüm katmanlarını etkileyen RPE'nin bazal membranı dışında birikintiler gösterilmiştir.^[9,10]

İlerleyen yaşlarda meydana gelen görme kayıpları pigment epitel hiperplazisi, coğrafik atrofi ve koroidal neovasküler membrana (KNVM) bağlı gelişir. Hastalığın seyri sırasında, fibrovasküler diskiform skarlar veya fibrovasküler skar sınırında meydana gelen aktif KNVM görülebilir.^[5]

FD hastalarındaki en belirgin fundus özelliği maküler ve juktapapiller küçük ve bazen büyük olabilen druzenlerdir. Küçük radyal druzenler, fundus otofloresans (FOF) görüntülemeye hafif otofloresans artışı şeklinde görülürken, fundus floresein anjiyografi (FFA) ve İndosiyenin yeşili anjiyografi (ICGA) kesitlerinde geç dönemde hafif hiperfloresan artışı şeklinde görülür.^[12-14] Küçük druzenler, optik koherens tomografide (OKT), RPE / BM kompleksinde düzensizlik, hafif kalınlaşma ve testere dişi şeklinde RPE dekolmanları şeklinde değişik görüntülere sebep olabilir.^[11,12] Büyük yuvarlak druzenler, FOF'da yoğun otofloresans artışı şeklinde görülürken, OKT'de hiperreflektif materyalin RPE ve BM arasında birikimi nedeniyle fokal kubbe şeklinde elevasyonlar veya diffüz kalınlaşma şeklinde görülür.^[12] FFA'da ise geç fazlarda daha da artan hiperfloresan şeklinde görülürken, ICGA'da erken fazlarda hipofloresan ve geç fazlarda hipofloresan halelerle çevrili hiperfloresan noktalar şeklinde görülür (Resim 2).^[12,14,15]

Familial druzen hastalarında KNVM'nin değerlendirilmesi için yapılan Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKT-A) çalışmalarında FFA'da sızıntı göstermeyen lezyonların OKT-A ile tespit edilebildiği gösterilmiştir. OKT-A ile yapılan koriopakillaris segmentasyonunda, periferik anastomozların da olduğu aktif koroidal yeni damarları işaret eden artmış akım sinyali gösterilmiştir.^[16,17]

Ayrıcı tanı

Fenotipik olarak druzen ile karakterize olan bu kalıtsal maküler dejenerasyon, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) ile benzerliği nedeniyle dikkat çekicidir. FD'de druzen, YBMD'nin aksine, çok daha erken yaşlarda ortaya çıkar. Familial druzen'de görülen büyük druzenler ile FOF'da görülen artmış otofloresans arasında uyum varken, YBMD'deki druzen dağılımı ve FOF'da görülen otofloresans arasında çok az uyumluluk vardır.^[18-20] FD ve YBMD'deki büyük druzenler FFA ve ICGA'da geç dönemde artan hiperfloresan şeklinde benzerlik gösterirler.

Tedavi

Diğer bir çok retinal distrofide olduğu gibi spesifik bir tedavisi yoktur. Fenotipik özelliği YBMD'ye benzediğinden lazer fotokoagülasyon druzenlerin kaybolması için profilaktik amaçla kullanılmıştır. FD'li hastalarda lazer fotokoagülasyonun oluşan birikintilerin retinal ve koroidal fagositik hücreler tarafından temizlenme sürecini hızlandırdığı ve druzen reabsorbsiyonuna yol açtığı düşünülmektedir.^[21-25] Günümüzde lazer fotokoagülasyon nadiren kullanılmakta olup hastalığın seyri sırasında ve özellikle geç evrelerde meydana gelen KNVM'lerin tedavisi için intravitreal anti-VEGF'lerin etkili olduğu bildirilmiştir.^[26]

Pigmentli Paravenöz Korioretinal Atrofi (PPKRA)

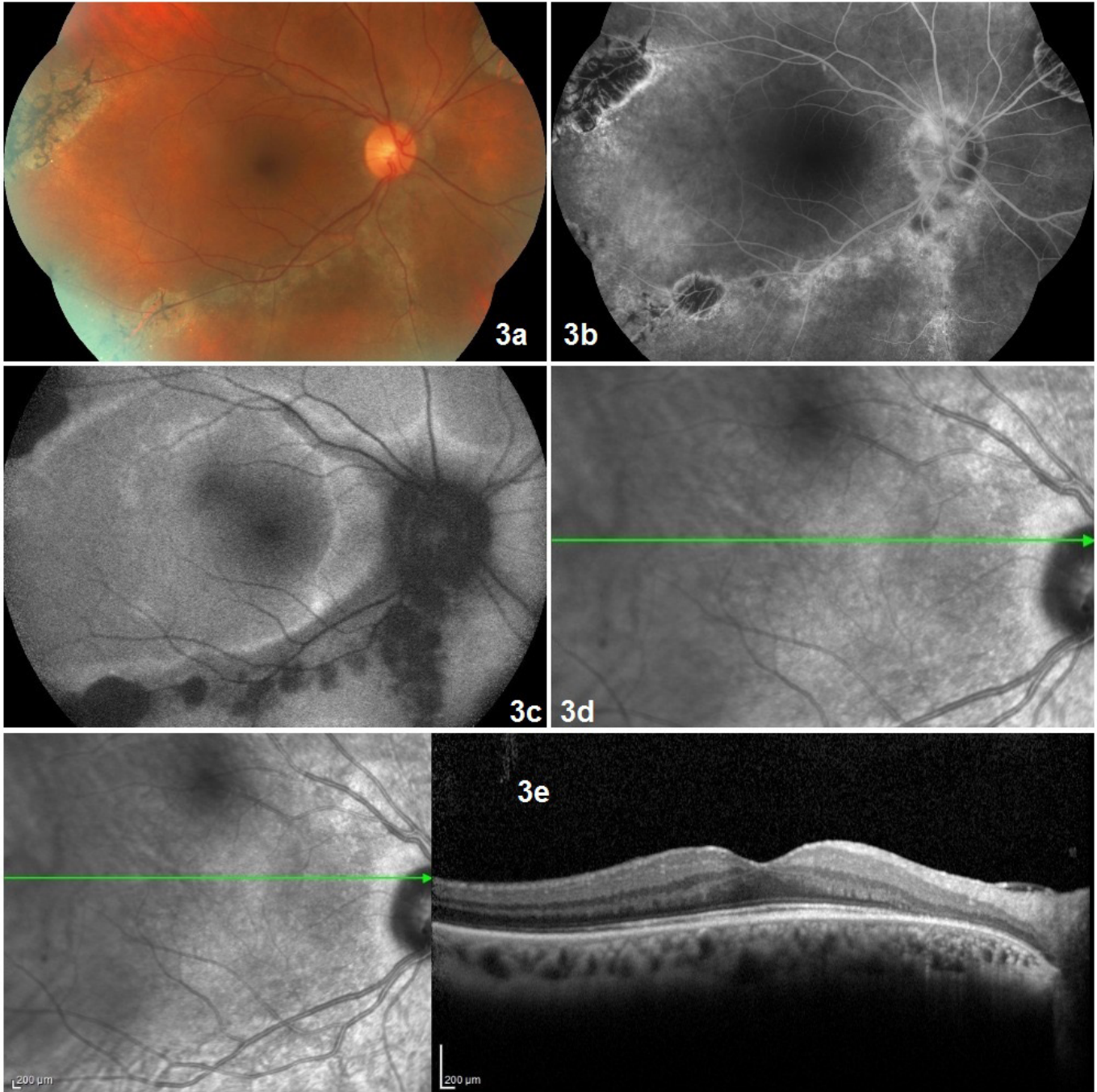
Pigmentli paravenöz korioretinal atrofi (PPKRA), retina venleri boyunca uzanan, peripapiller ve radyal korioretinal atrofi ve pigment birikimleri ile karakterize çoğunlukla ilerleyici olmayan nadir bir retina dejenerasyonudur.^[27,28] İlk kez 1937 yılında tanımlanmış olan PPKRA'nın etiyolojisi bilinmemekle birlikte olguların çoğu sporadiktir. Kalıtsal geçişin de tarif edildiği bu hastalıkta CRB1 (crumbs homolog-1) gen mutasyonlarının patogeneze rol oynadığı gösterilmiştir.^[29]

Literatürde retinokoroidit radiata, korioretinit striata, retina'nın konjenital pigmentasyonu, retina melanozu ve paravenöz retinal dejenerasyon gibi farklı isimlerle anılmış olsa da bugün için kabul görmüş ismi pigmentli paravenöz korioretinal atrofidir.^[30-32] Hastalığın primer olarak RPE'yi etkilemesi, retina venleri boyunca pigmentasyona sebep olması ve bunlara sekonder meydana gelen korioretinal atrofi alanları PPKRA isminin kabul görmesine katkıda bulunmuştur. PPKRA genellikle bilateral ve simetrik bir hastalıktır fakat tek taraflı ve asimetrik olgular da bildirilmiştir.^[27,33]

Klinik Semptomlar ve Bulgular

Hastalar genelde asemptomatiktir ve tanı genelde rutin göz muayenesinde tipik fundus görünümüyle konur. Gençlerde daha sık görülen bu hastalıkta aile ve tıbbi anamnezin tanıya katkısı sınırlıdır. Semptomatik olan olgularda bazen hafif bulanık görme şikayeti olabilir. PPKRA tanısı alan hastalarda ayrıca karanlık adaptasyonunda ve gece görüşünde azalma, gölge etkisi yapan lekeler görme, periferik görme alanında daralma, üst göz kapağının istemsiz kapanması, baş ağrısı ve fotopsi şikayetleri de bildirilmiştir. Fakat bu semptomların hastalık ile birebir ilişkisi bilinmemektedir.^[34-36] Nadiren makula tutulumu ve buna bağlı olarak azalmış görme keskinliği bildirilmiştir.^[37,38]

PPKRA tanısı tipik fundus görünümüne dayanmasına rağmen, FOF, FFA, ICGA, OKT ve ERG bulguları tanıyı doğrulamaya yardımcı olabilir. Tipik fundus görünümü retina venleri boyunca dağılmış ve hemen her zaman optik sinirden uzakta bir yerde başlayan bilateral simetrik pigment birikimi ve retinokoroidal atrofidir (Resim 3). Etkilenmemiş retina alanları normal görünmektedir. Pigmentasyon şekli tipik olarak kemik spekülilleri şeklinde olsa da kaba pigment kümeleri ve ince pigment değişiklikleri şeklinde de görülebilir. Retinokoroidal atrofi, retina damarları çevresinde küçük yuvarlak benekler veya bitişik, sınırları belirgin yamalar şeklinde subretinal sarımsı lezyonlar olarak gözlenir. Hafif formunda birkaç adet retinokoroidal atrofi alanı ve paravenöz pigmentasyon varken, orta derecede etkilenmiş vakalarda damar etrafında kemik spekülilleri ve az sayıda retinokoroidal atrofi alanları görülür. İleri formda ise peripapiller ve arka kutupta pigmenter değişiklik ve diffüz retinokoroidal atrofi ve bu atrofi alanlarına komşu ağır paravenöz pigmentasyon görülür. Çok az olguda makula etkilenir ve makula değişiklikleri arasında kistoid makula



Resim 3. Rutin muayenede görülen fundus bulguları nedeniyle retina birimine yönlendirilen 52 yaşındaki bayan hasta her iki gözde görme keskinliği 0,9 seviyesindedir a) Renkli fundus fotoğrafında makulanın etkilenmediği periferde retina venleri etrafında dağılmış pigment birikimleri, kemik spikülleri şeklinde pigmentasyon ve korioretinal atrofi alanları görülmektedir. b) FFA'da pencere defekti şeklinde geç dönemde solan hiperfloresan alanalar dikkati çekmektedir c) Fundus otofloresans görüntüde damar etrafı boyunca atrofik alanlara karşılık gelen keskin sınırlı hipootofloresan alanlar etrafında hiperotofloresan alanlar görülmektedir. d) Aynı olgunun infrared görüntüsü izlenmektedir e) Aynı olgunun foveadan geçen yatay OKT kesitinde tüm retina katlarının doğal görünümünde olduğu ve etkilenmediği görülmektedir. Dr Mehmet Çıtırık arşivinden.

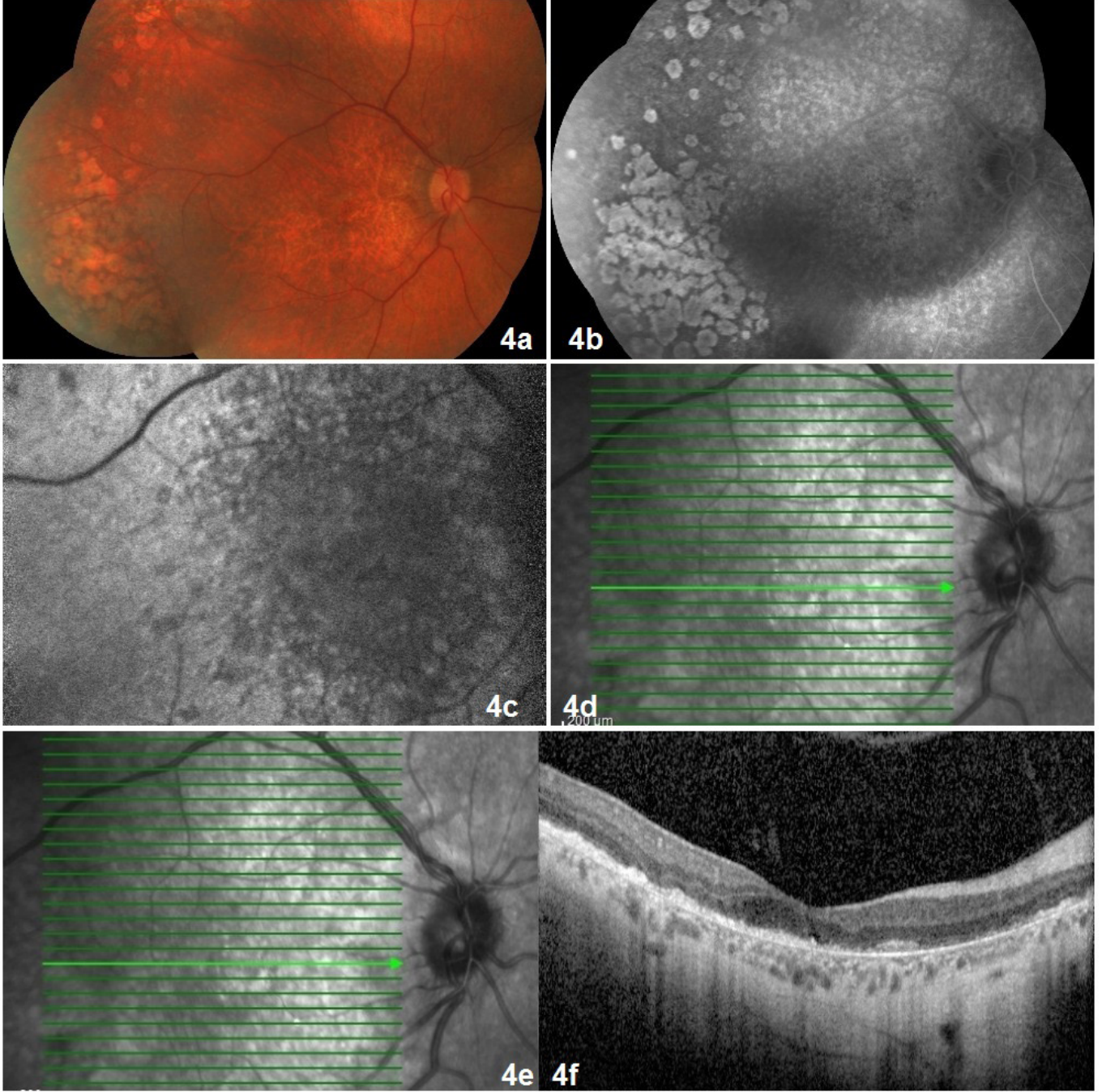
ödemi, star makulopati, epiretinal membran, makular depigmentasyon, lamellar makular delik, santral areolar makular atrofi ve makular kolobom yer alır.^[39-41] Optik sinir çoğu vakada normaldir fakat balmumu görünümü, gliotik optik sinir ve peripapiller gliosis olguları bildirilmiştir.^[38]

FFA'da pigment epitel atrofisine bağlı hiperfloresan ve pigment birikimine bağlı hipofloresans görüntü elde edilirken hiçbir aşamada floresein kaçağı gözlenmez. İndosiyenin yeşili anjiyografide, optik sinirden perpendiküler tarzda uzanan hipofloresans alanlar görülür.^[42,43] Özellikle, ICGA'da hipofloresans alanlar atrofik lezyonlara denk gelir ve FFA'da hiperfloresan gösteren alanlara doğru uzanım gösterir. FOF görüntülerinde keskin sınırlı artmış

otofloresans alanları görülür (Resim 3).^[43]

Görme alanı normal olabilir fakat pigmentasyon ve atrofının dağılımına bağlı olarak, ring skotom, coğrafik skotom, kadran defekti, parasantral skotom, konsantrik daralma ve genişlemiş kör nokta gibi görme alanı defektleri de görülebilir.^[27,39-41]

PPKRA'da elektrodiagnostik testler değişkenlik gösterir ve spesifik değildir. Normal ve hafif etkilenmiş ERG ve EOG cevapları olabilirken, ileri derecede etkilenmiş hatta hiç cevap alınamayan ERG ve EOG kayıtları da bildirilmiştir.^[37,38,44,45] ERG'de anormal veya sub-normal rod ve kon cevapları, değişik derecelerde etkilenmiş maksimum kombine cevapları, flicker cevapları ve oscillator potansiyelleri gösterilmiştir. Skotopik ERG cevapları subnor-



Resim 4. Her iki gözde görme azlığı ve gece görmeye zorlanma şikayetiyle başvuran 55 yaşında erkek hasta. Her iki gözün görme keskinlikleri 0.3 seviyesindedir. a) Sağ gözün fundus resminde makulanın atrofik olduğu, mid-periferde drusenoid depositler ve iyi sınırlı korioretinal atrofi alanları görülmektedir. b) FFA'da geç dönemde korioretinal alanlara denk gelen yerlerde pencere defekti izlenmektedir. c) FAF görüntüsünde makuler ve midperifer alandaki atrofik alanlara karşılık gelen bölgelerde hipootofloresan görülmektedir. d) Aynı olgunun infrared görüntüsü izlenmektedir e) Yatay makula OKT kesitinde RPE ve BM ara yüzeyinde drusenoid deposit birikimlerine bağlı hiperreflektif birikintiler ve özellikle fovea temporalinde dış retinal bozukluklar görülmüyor. Dr Mehmet Çıtırık arşivinden.

malden sönmüş ERG cevaplarına kadar değişkenlik gösterebilir. Skotopik ERG cevaplarının atrofik lezyonların uzanımına ve boyutuna bağlı olarak etkilendiği gösterilmiştir.^[37] Fotopik ERG cevaplarının lezyonların boyutuna bağlı olarak etkilendiği ve bunun da hastalıkta retinadaki değişik hücre tiplerinin heterojen şekilde etkilendiğinin bir sonucu olarak meydana geldiği bildirilmiştir. ERG'de b-dalgası amplitüdünde azalma en yaygın özelliktir, bunu a-dalgası amplitüdünde azalma ve uzamış latans takip eder. EOG bu hastalarda çok değişken olmakla birlikte şiddetli vakalarda tamamen normal olabilirken, klinik olarak çok hafif etkilenmiş vakalarda anormal olarak saptanabilmektedir.^[28] EOG ve ERG'deki bu değişik cevaplar retinanın farklı hücre tiplerinin ve RPE'nin etkilendiği heterojen bir hastalık olduğunu göstermektedir.^[37,38,44]

Ayrıcı Tanı

PPRKA tanısı tipik ve karakteristik fundus görünümüne dayanır. FFA, ICGA, elektrofizyolojik testler ve görme alanı tanımı doğrulayabilir. Ayrıcı tanılar arasında korioretinal atrofiye neden olabilecek korioretinal dejeneratif hastalıklar ve inflamatuvar hastalıklar yer alır.^[45] Retinitis pigmentosa, serpijinoz korioretinit, helikoid peripapiller korioretinal atrofi, anjioid streaks, kon distrofisi, Stickler sendromu, gyrate atrofi ve koroideremi bu hastalıkta ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken başlıca hastalıklardır.

Tedavi

Hastalık ilerleyici değildir veya çok yavaş ilerler. PPKRA hastalarının aile bireylerinde miyopi, hipermetropi, ezo-ekzotropiya

ve açılı kapanması glokomu bildirilmiştir.^[46,47] Bugün için bilinen bir tedavisi olmayan bu hastalıkta eşlik eden göz problemlerinin tedavisi kritik öneme sahiptir.

Geç Başlangıçlı Retina Dejenerasyonu (Late-Onset Retinal Degeneration, LORD)

Geç başlangıçlı retina dejenerasyonu (LORD), kromozom 11 üzerinde bulunan C1QTNF5 genindeki mutasyondan kaynaklanan, penetransı tam otozomal dominant olan nadir bir retina hastalığıdır. RPE ve BM arasında lipitten zengin birikintiler ile karakterize olan bu hastalığın prevalansı, yanlış teşhisin çok olması nedeniyle tam olarak bilinmemektedir. Erkekler ve kadınlar eşit olarak etkilenir.^[48]

LORD'nin ilk olarak 1990'lı yılların ortalarında ABD ve İngiltere'deki aile üyelerinde ortaya çıktığı bildirilmiştir. Hastalık geç başlangıçlı retina dejenerasyonu, otozomal dominant hemorajik maküler distrofi ve geç başlangıçlı maküler dejenerasyon gibi değişik isimlerle anılmaktadır.^[49-52] C1QTNF5, çeşitli dokularda eksprese edilmesine karşın en çok RPE ve siliyer epitelden eksprese edilmektedir. C1QTNF5, RPE'nin BM'ye yapışmasında önemli bir rol oynar ve mutant proteinin bu yapışmayı bozarak subretinal depozitlerin birikmesine yol açtığı düşünülür.^[52]

Klinik Semptom ve Bulgular

Etkilenen hastalar genellikle 40 yaşlarında karanlık adaptasyonda artan zorluk ile başvururlar. Belirtiler genellikle ilerleyicidir. Erken dönemde fundus muayenesi normal olabilir. Bununla birlikte, gözler dilate edildikten sonra pupiller kenarda uzun, anterior yerleşimli lens zonülleri hemen her hastada görülebilir.

Hastalar 60'lı yaşlarında ani başlayan merkezi görme kaybı şikayetiyle gelirler. Fundusta perimaküler alanda drusenoid beyaz-sarı lekeler, mid-periferde pigmentasyon, koroid neovaskülarizasyonu ve korioretinal atrofi alanları görülür (Resim 4).^[49,51-55] Hastalarda peripupiller iris atrofi ve sekonder glokom da bildirilmiştir.

Tanısal Testler

Erken dönemde fundusta perimaküler alanda kabaca eşit büyüklükte ve şekilde drusenoid beyaz-sarı lekeler görülür. Bu safhada FOF'ta hiperotofloresan zemin üzerinde hipootofloresans lekeler şeklinde görülür.^[53] OKT'de RPE ve BM ara yüzeyinde deposit birikimlerine bağlı gelişen dış retinal bozukluklar ayrıntılı şekilde görülebilir (Resim 4). Özellikle fotoreseptör dış segmentlerinin, elipsoid zonun ve dış nükleer tabakanın depositlerin yoğun olduğu bölgelerde etkilendiği gösterilmiştir.^[49,54,56] Diğer OKT bulguları arasında, özellikle depositlerin yoğun olduğu yerlerde hiperreflektivite artışı, RPE/BM kompleksinin kalınlaşması ve RPE seviyesinde hiperreflektif sınırları olan triangular hiporeflektif boşluklar yer almaktadır.^[54,56] Erken dönemde, karanlık adaptasyonun anormal olduğu zamanlarda bile ERG normal olabilir. Zamanla ERG anormal hale gelir ve ilk bozulan rod b dalgası olur ve neredeyse tespit edilemez hale gelir. İleri evrelerde hem rod hem de kon fonksiyonu bozulur ve son evrelerde artık amplitüdlere çok azaldığı ve aşırı geciktiği kon cevapları görülür.^[49,57] Görme alanı erken evrelerde normal iken ileri evrelerde ciddi daralmalar gösterir.

Brooh ve ark. tarafından hastalık semptomlara, bulgulara ve tetkiklere dayanarak klinik evrelere ayrılmıştır.^[48] (Tablo 1)

Tablo 1 Geç Başlangıçlı Retina Dejenerasyonunun Klinik Özellikleri

LORD Evre	Ortalama Görme Keskinliği	Oftalmoskopi	Optik Koherens Tomografi	Fundus Otofloresans (FOF)	Floresin Anjiyografi	Elektroretinografi
Evre 1	20/20 (20/33-20/20)	Hafif parafoveal pigment değişikliği	Normal	Normal	Normal	Normal
Evre 2	20/23 (20/80-20/16)	Midperiferde pigment değişikliği, erken perimaküler sarı noktalar	Ekstrasellüler RPE altı depozitler	Midperiferde heterojen ofloresans	Midperiferde benekli hiperfloresans (hafif RPE pencere defekti)	Normal
Evre 3	20/27 (20/100-20/16)	Midperiferde sınırları keskin atrofik alanlarla birlikte kemik spekülileri, perimaküler sarı noktalar, maküler koroidal neovaskülarizasyon	Ekstrasellüler RPE altı depozitlerin kalınlığında artış; atrofik alanlarda belirgin dış retinal incelmeye	Midperiferde ofloresans kaybına neden olan iyi sınırlı atrofik alanlar	Midperiferde hiperfloresans alanlar (RPE pencere defekti), maküler koroidal neovaskülarizasyon	Azalmış rod cevabı

Evre 1 (0-40 yaş)

Hastalar bu evrede normal görme keskinliğine sahiptir ve fundus muayenesi tamamen normaldir. Asemptomatik olan bu hastalarda pupil dilate edildiğinde periferde zonüler lifler görülebilir. Tanı testleri bu evrede normaldir.

Evre 2 (40-60 yaş)

Etkilenen bireyler semptomatik hale gelir ve aydınlık ortamdaki karanlık ortama geçerken uyum sağlamakta zorluk çekerler. Fundus muayenesinde, perimaküler punktalar sarı-beyaz drusenoid lezyonlar ve midperiferde pigment değişiklikleri görülür. Bu evrede bu bulgulara rağmen görme keskinlikleri normal seviyededir. Karanlık adaptometri dışında tetkikler normaldir. Gecikmiş karanlık adaptasyonunun LORD'un erken retinal fenotipik göstergisi olduğu bildirilmiştir.^[54]

Evre 3 (60 yaş üzeri)

Bu evrede sıklıkla KNVM gelişir ve ani görme azalmasına neden olur. KNVM alanları hızla skarlaşır veya iyi sınırlı atrofik alanlar şeklinde iyileşebilir. Standart kinetik perimetride görme alanı kayıpları görülür ve daha sonra ERG de etkilenmeye başlar.

Histopatolojik incelemelerde LORD vakalarında, arka kutuptan ora serrataya kadar uzanan alanda RPE ve BM arasında ekstrasellüler depositlerin birikimi gösterilmiş olup, bu depositlerin kollajen ve mukopolisakkarit içeren bir iç tabaka ve lipidden zengin bir dış tabakadan oluştuğu rapor edilmiştir. Sub-RPE depositlerinin kalınlığının bölgesel farklılık gösterdiği ve makulada en ince ve midperiferde en kalın olduğu gösterilmiştir.^[57-59] Fotoreseptör kaybı ve RPE tabakasının incilmesi sub-RPE depositlerinin en kalın olduğu bölgelerde daha fazladır. Bu bulgu da bu hastalıkta neden önce gece görüşte bozulma olup, geç döneme kadar santral görmenin korunduğunu açıklamaktadır.

Ayırıcı Tanı

LORD sıklıkla Sorsby fundus distrofisi (SFD), erken YBMD, Doyme petek retina distrofisi, retinitis pigmentosa, koroideremi ve gyrate atrofisi ile karışır.^[48] LORD, SFD'ye çok benzer ve en çok bu hastalıkla karıştırılır. SFD'de semptomlar daha erken yaşta görülür ve 30'lu yaşlarda hastalar niktalopi şikayetiyle gelirler.^[60,61] LORD'a göre arka kutuptaki sarı benekli lekeler daha erken yaşlarda ortaya çıkar. Doyme petek retina distrofisi ise arka kutupta ve özellikle jukstapapiller yerleşmiş radyal druzen varlığı ile LORD'dan kolaylıkla ayırt edilir. LORD'da görülen midperiferik kemik spekülileri ve arka kutuptaki retina atrofisi retinitis pigmentosa ile karışmasına yol açabilir. Retinitis pigmentosadaki fundus değişiklikleri geç çocukluktan itibaren görülür, ayrıca renkli görme ve ERG'deki kon cevabında anormallikler erken dönemde başlar.^[62]

İleri evre LORD fenotipik olarak en çok YBMD'ye benzer. YBMD hastalarında da benzer maküler ve perimaküler drusenoid değişiklikler ve karanlık adaptasyonda gecikmeler görülür. Bununla birlikte, görmedeki azalma ve şikayetler LORD'dan daha geç olur ve fundus değişiklikleri makula bölgesinde sınırlı kalma eğilimindedir.^[63]

LORD'deki atrofik değişiklikler daha belirgin hale geldikçe, koroideremi veya gyrate atrofisi ile karışabilir.^[64,65] Diffüz ve progressif RPE ve koriokapillaris dejenerasyonu ile karakterize olan koroideremide ilk önce makulada noktalı pigmentasyon sonrasında geniş koroidal damarların korunduğu diffüz korioretinal atrofi olur. Geç döneme kadar merkezi görmenin korunduğu, Gyrate atrofisi ise geniş coğrafik periferik paving-stone benzeri RPE ve koriokapillaris atrofisi ile LORD'dan kolaylıkla ayırt edilir. Ayrıca ön segment muayenesinde zonüllerin anterior yerleşimi, LORD'un benzersiz bir özelliğidir ve bu özellik diğer retinal distrofilerinden ayırt edilmesinde yardımcıdır.

Tedavi

Diğer kalıtsal maküler distrofilerde olduğu gibi kanıtlanmış bir tedavisi yoktur. KNVM ile komplike olmuş vakalarda anti-VEGF ajanların etkili olduğu bilinmektedir. Altta yatan nedenin tam olarak bilinmemesine ve tedavisinin olmamasına rağmen moleküler kanıtlı erken teşhis genetik danışmanlık için önemlidir. İleri derece görme kaybı yaşayan hastalar az görenlere yardım cihazları için gerekli merkezlere yönlendirilebilir. Ayrıca uzun anterior yerleşimli zonüller nedeniyle bu hastalarda katarakt cerrahisi sırasında özellikle kapsuloreksis yaparken zonül harabiyetinden kaçınmak için daha dikkatli olunmalıdır.

Sonuç

Hereditör retina hastalıkları klinik ve genetik olarak heterojen bir hastalık grubudur. Çoğunun klinik özellikleri ve fenotipleri çok iyi tanımlanmıştır ve bir çoğunda neden olan gen bilinmektedir. Bu hastalıklarda tanının erken aşamada konulması prognoz açısından daha doğru bilgiler edinilmesine ve genetik danışmanlığın daha etkili yapılmasına yardımcı olacaktır. Bugün için bu kalıtsal makula distrofilerinin etkili bir tedavisi bulunmamaktadır ancak birçok araştırma yakın gelecekte daha etkili yöntemlerin olacağı konusunda umut vermektedir. Bununla birlikte, intravitreal anti-VEGF'ler maküler distrofilerle ilişkili KNVM tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Hereditör maküler distrofi ve altta yatan moleküler genetik patomekanizmalar hakkında bilinenler arttıkça etkili tedavi yöntemleri bulunacak aynı zamanda tanı, hastalık sınıflaması, prognoz ve genetik danışmanlığın gelişmesine de katkıda bulunacaktır.

Kaynaklar

1. Doyme RW. Peculiar condition of choroiditis occurring in several members of the same family. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1899; 19:71.
2. Vogt A. Die Ophthalmoskopie im rotfreien Licht. In: Graefe Saemisch Hand- buch der Gesamten Augenheilkunde. 3rd ed. Berlin, Germany: Springer; 1925; 3:1-118.
3. Stone EM, Lotery AJ, Munier FL, Héon E, Piguet B, Guymer RH, et al. A single EFEMP1 mutation associated with both malattia leventinese and Doyme honeycomb retinal dystrophy. *Nat Genet* 1999;22(2):199-202
6. Matsumoto M, Traboulsi EI. Dominant radial druzen and Arg345Trp EFEMP1 mutation. *Am J Ophthalmol* 2001;131(6):810-812
4. Evans K, Gregory CY, Wijesuriya SD, Kermani S, Jay MR, Plant C, et al. Assessment of the phenotypic range seen in Doyme honeycomb retinal dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1997;115(7):904-910.
5. Pager CK, Sarin LK, Federman JL, Eagle R, Hageman G, Rosenow J, et al. Malattia leventinese presenting with subretinal neovascular membrane and hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 2001;131(4):517-518.
6. Marmorstein L. Association of EFEMP1 with malattia leventinese and age-related macular degeneration: a mini-review. *Ophthalmic Genet* 2004;25(3):219-226.
7. Zech JC, Zaouche S, Mourier F, Placuch H, Grange JD, Trepsat C. Macular dystrophy of malattia leventinese. A 25 year follow up. *Br J Ophthalmol* 1999;83(10):1195-1196.
8. Souied EH, Leveziel N, Letien V, Darmon J, Coscas G, Soubrane G. Optical coherent tomography features of malattia leventinese. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(2):404-7.
9. Holz FG, Owens SL, Marks J, Haimovici R, Bird AC. Ultrastructural findings in autosomal dominant drusen. *Arch Ophthalmol* 1997;115(6):788-792.
10. Marmorstein LY, Munier FL, Arsenijevic Y, Schorderet DF, McLaughlin PJ, Chung D, et al. Aberrant accumulation of EFEMP1 underlies drusen formation in malattia leventinese and age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(20):13067-13072.
11. Gaillard MC, Wolfensberger TJ, Uffer S, Mantel I, Pournaras JA, Schorderet DF et al. Optical coherence tomography in malattia leventinese. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2005;222(3):180-185.
12. Querques G, Guigui B, Leveziel N, Querques L, Bandello F, Souied EH. Multimodal morphological and functional characterization of Malattia Leventinese. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(3):705-14.
13. Pauleikhoff D, Zuels S, Sheraidah GS, Marshall J, Wessing A, Bird AC. Correlation between biochemical composition and fluorescein binding of deposits in Bruch's membrane. *Ophthalmology* 1992;99(10):1548-1553
14. Arnold JJ, Quaranta M, Soubrane G, Sarks SH, Coscas G. Indocyanine green angiography of drusen. *Am J Ophthalmol* 1997;124(3):344-356
15. Souied EH, Leveziel N, Querques G, Darmon J, Coscas G, Soubrane G. Indocyanine green angiography features of Malattia Leventinese. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(3):296-300.
16. Chalam KV, Sambhav K. Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Diseases. *J Ophthalmic Vis Res*. 2016;11:84-92.
17. Serra R, Coscas F, Messaoudi N, Srouf M, Souied E. Choroidal Neovascularization in Malattia Leventinese Diagnosed Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol*. 2017;176:108-117.
18. Von Ruckmann A, Fitzke FW, Bird AC. Distribution of pigment epithelium autofluorescence in retinal disease state recorded in vivo and its change over time. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237(1):1-9
19. Von Ruckmann A, Schmidt KG, Fitzke FW, Bird AC, Jacobi KW. Fundus autofluorescence in patients with hereditary macular dystrophies, Malattia Leventinese, familial dominant and age related drusen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1998;213(2):81-86
20. Lois N, Owens SL, Coco R, Hopkins J, Fitzke FW, Bird AC. Fundus autofluorescence in patients with age-related macular degeneration and high risk of visual loss. *Am J Ophthalmol* 2002;133(3):341-349
21. Cleasby GW, Nakanishi AS, Norris JL. Prophylactic photocoagulation of the fellow eye in exudative senile maculopathy. A preliminary report. *Mod Probl Ophthalmol*. 1979;20:7-17.
22. Gass JD. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1973;90(3):206-17.
23. Gross-Jendroska M, Owens SL, Flaxel CJ, Guymer RH, Bird AC. Prophylactic laser treatment to fellow eyes of unilateral retinal pigment epithelial tears. *Am J Ophthalmol*. 1998;126(1):77-81.
24. Lenassi E, Troeger E, Wilke R, Tufail A, Hawlina M, Jeffery G, et al. Laser

- clearance of drusen deposit in patients with autosomal dominant drusen (p.Arg345Trp in EFEMP1). *Am J Ophthalmol.* 2013;155(1):190–8.
25. Parodi MB, Virgili G, Evans JR. Laser treatment of drusen to prevent progression to advanced age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;3:CD006537.
 26. Sohn EH, Patel PJ, MacLaren RE, Adatia FA, Pal B, Webster AR, et al. Responsiveness of choroidal neovascular membranes in patients with R345W mutation in fibulin 3 (Doyle honeycomb retinal dystrophy) to anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(12):1626–8.
 27. Limaye SR, Mahmood MA: Retinal microangiopathy in pigmented paravenous chorioretinal atrophy. *Br J Ophthalmol* 1987;71(10):757–761.
 28. Noble KG. Hereditary pigmented paravenous chorioretinal atrophy. *Am J Ophthalmol.* 1989;108(4):365–9.
 29. McKay GJ, Clarke S, Davis JA, Simpson DA, Silvestri G. Pigmented paravenous chorioretinal atrophy is associated with a mutation within the crumbs homolog 1 (CRB1) gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(1):322–8.
 30. Brown TH. Retino-choroiditis radiata. *Br J Ophthalmol.* 1937;21(12):645–648.
 31. Johansen J, Lund-Andersen C, Autzen T. Pigmented paravenous chorioretinal atrophy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1988;66(4):474–477.
 32. Krafel G. Contribution on chorioretinitis striata. *Klin Monbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild.* 1955;127(6):664–669
 33. Charbel Issa P, Scholl HP, Helb HM, Fleckenstein M, Inhetvin-Hutter C, Holz FG. Unilateral pigmented paravenous retinochoroidal atrophy. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2007;224(10):791–793.
 34. Murray AT, Kirkby GR. Pigmented paravenous retinochoroidal atrophy: a literature review supported by a unique case and insight. *Eye (Lond)* 2000;14(5):711–716.
 35. Pearlman JT, Kamin DF, Kopelow SM, Saxton J. Pigmented paravenous retinochoroidal atrophy. *Am J Ophthalmol.* 1975;80(4):630–635.
 36. Pearlman JT, Heckenlively JR, Bastek JV. Progressive nature of pigmented paravenous retinochoroidal atrophy. *Am J Ophthalmol.* 1978;85(2):215–217
 37. Lessel MR, Thaler A, Heilig P. ERG and EOG in progressive paravenous retinochoroidal atrophy. *Doc Ophthalmol* 1986;62(1):25–29.
 38. Traboulsi EI, Maumenee IH. Hereditary pigmented paravenous chorioretinal atrophy. *Arch Ophthalmol* 1986;104(11):1636–1640.
 39. Hayasaka S, Shibasaki H, Noda S, Fujii M, Setogawa T. Pigmented paravenous retinochoroidal atrophy in a 68-year-old man. *Ann Ophthalmol.* 1991;23(5):177–180
 40. Al-Husainy S, Sarodia U, Deane JS. Pigmented paravenous retinochoroidal atrophy: evidence of progression to macular involvement in a family with a 42-year history. *Eye (Lond)* 2001;15(3):329–330.
 41. Chen MS, Yang CH, Huang JS. Bilateral macular coloboma and pigmented paravenous retinochoroidal atrophy. *Br J Ophthalmol.* 1992;76(4):250–251.
 42. Yanagi Y, Okajima O, Mori M. Indocyanine green angiography in pigmented paravenous retinochoroidal atrophy. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003;81(1):60–7.
 43. Barteselli G. Fundus autofluorescence and optical coherence tomography findings in pigmented paravenous retinochoroidal atrophy. *Can J Ophthalmol.* 2014;49(6):e144–6.
 44. Huang HB, Zhang YX. Pigmented paravenous retinochoroidal atrophy (Review). *Exp Ther Med.* 2014;7(6):1439–45.
 45. Batioglu F, Atmaca LS, Atilla H, Arslanpençe A. Inflammatory pigmented paravenous retinochoroidal atrophy. *Eye (Lond)* 2002;16(1):81–84.
 46. Shona OA, Islam F, Robson AG, Webster AR, Moore AT, Michaelides M. PIGMENTED PARAVENOUS CHORIORETINAL ATROPHY: Detailed Clinical Study of a Large Cohort. *Retina.* 2019;39(3):514–529.
 47. Bozkurt N, Bavek T, Kazokoglu H. Hereditary pigmented paravenous chorioretinal atrophy. *Ophthalmic Genet.* 1998;19(2):99–104.
 48. Borooah, S., Collins, C., Wright, A., Dhillon, B. Late-onset retinal macular degeneration: clinical insights into an inherited retinal degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(3):284–289.
 49. Kuntz CA, Jacobson SG, Cideciyan AV, Li ZY, Stone EM, Possin D et al. Sub-retinal pigment epithelial deposits in a dominant late-onset retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37(9):1772–82.
 50. Styles CJ, Dhillon B, Wright AF. The diagnosis of autosomal dominant late-onset retinal degeneration in two sisters. *Eye (Lond).* 2003;17(4):530–2.
 51. Ayyagari R, Griesinger IB, Bingham E, Lark KK, Moroi SE, Sieving PA. Autosomal dominant hemorrhagic macular dystrophy not associated with the TIMP3 gene. *Arch Ophthalmol* 2000;118(1):85–92.
 52. Ayyagari R, Mandal MN, Karoukis AJ, Chen L, McLaren NC, Lichter M et al. Late-onset macular degeneration and long anterior lens zonules result from a CTRP5 gene mutation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(9):3363–71.
 53. Vincent A, Munier FL, Vandenhoven CC, Wright T, Westall CA, Héon E. The characterization of retinal phenotype in a family with C1QTNF5-related late-onset retinal degeneration. *Retina.* 2012; 32(8):1643–1651.
 54. Jacobson SG, Cideciyan AV, Wright E, Wright AF. Phenotypic marker for early disease detection in dominant late-onset retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001; 42(8):1882–1890
 55. Subrayan V, Morris B, Armbricht AM, Wright AF, Dhillon B. Long anterior lens zonules in late-onset retinal degeneration (L-ORD). *Am J Ophthalmol.* 2005; 140(6):1127–1129.
 56. Soumplis V, Sergouniotis PI, Robson AG, Michaelides M, Moore AT, Holder GE et al. Phenotypic findings in C1QTNF5 retinopathy (late-onset retinal degeneration). *Acta Ophthalmol.* 2013; 91(3):e191–195
 57. Milam AH, Curcio CA, Cideciyan AV, Saxena S, John SK, Kruth HS et al. Dominant late-onset retinal degeneration with regional variation of sub-retinal pigment epithelium deposits, retinal function, and photoreceptor degeneration. *Ophthalmology.* 2000;107(12):2256–66.
 58. Curcio CA, Millican CL. Basal linear deposit and large drusen are specific for early age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1999;117(3):329–39.
 59. Green WR, Enger C. Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. *Ophthalmology* 1993;100(10):1519–35.
 60. Sorsby A, Mason ME. A fundus dystrophy with unusual features. *Br J Ophthalmol* 1949;33(2):67–97.
 61. Hamilton WK, Ewing CC, Ives EJ, Carruthers JD. Sorsby's fundus dystrophy. *Ophthalmology* 1989;96(12):1755–62.
 62. Burstedt MS, Forsman-Semb K, Golovleva I, Janunger T, Wachtmeister L, Sandgren O. Ocular phenotype of bothnia dystrophy, an autosomal recessive retinitis pigmentosa associated with an R234W mutation in the RLBP1 gene. *Arch Ophthalmol* 2001;119(2):260–7.
 63. Cukras, C. Flamendorf J, Wong WT, Ayyagari R, Cunningham D, Sieving PA. Longitudinal structural changes in late-onset retinal degeneration. *Retina.* 2016; 36(12):2348–2356.
 64. Valle D, Kaiser-Kupfer M. Gyrate atrophy of the choroid and retina. *Prog Clin Biol Res* 1982;82:123–34.
 65. Mura M, Sereda C, Jablonski MM, MacDonald IM, Iannaccone A. Clinical and functional findings in choroideremia due to complete deletion of the CHM gene. *Arch Ophthalmol* 2007;125(8):1107–13.



Doç. Dr. Nihat SAYIN

Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2006 yılında mezun olduktan sonra aynı sene Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesinde göz hastalıkları asistanı olarak göreve başladı. 2011 yılında ihtisasını tamamladıktan sonra Zonguldak Devrek Devlet Hastanesinde çalıştı. 2012 yılında İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesinde çalışmaya başladı. Burada retina biriminin kurulmasında ve gelişmesinde görev aldı. 2015 senesinde FEBO (Fellow of European Board of Ophthalmology) ünvanını aldı ve 2017 yılında doçent oldu. TOD Tıbbi Retina Birimi aktif üyesi olan Dr Nihat Sayın TOD-GO Yönetim Kurulunda görev yapmaktadır. Cerrahi ve akademik çalışmalarına halen çalışmakta olduğu Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesinde devam etmektedir.