

DERLEME REVIEW**Sorsby Psödoinflamatuvar Fundus Distrofisi, Kuzey Carolina Maküla Distrofisi ve Gizli (Occult) Maküla Distrofisi; Patofizyoloji, Bulgular, Tanı ve Tedavi****Sorsby Pseudoinflammatory Fundus Dystrophy, North Carolina Macular Dystrophy, and Occult Macular Dystrophy; Pathophysiology, Findings, Diagnosis, and Treatment**

Elif Betül TÜRKOĞLU* / ORCID No: 0000-0003-1067-591X, Erkan ÇELİK** / ORCID No: 0000-0002-8681-7868

*Doç. Dr. Akdeniz Üniversitesi Göz Kliniği

**Doç. Dr., Sakarya Üniversitesi Göz Kliniği

Geliş Tarihi/Received: 30.06.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 20.12.2020

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Elif Betül TÜRKOĞLU, Akdeniz Üniversitesi Göz Kliniği, Antalya

Tel./Phone: +90 530 233 70 00, E-posta/E-mail: drelifbetul@gmail.com

ÖZ

Bu derlemede her iki gözde, görme keskinliğinde azalmaya yol açabilen lokalize maküler distrofilerden Sorsby'nin psödoinflamatuvar fundus distrofisi, Kuzey Carolina maküler distrofisi ve okült makula distrofisi konu edinilmiştir. Ülkemizde oldukça nadir olarak görülen bu hastalıkların güncel patofizyoloji, bulgular, tanı ve tedavisi ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Gizli maküler distrofi, Kuzey Carolina maküler distrofisi, Sorsby'nin fundus distrofisi.

ABSTRACT

In this review, Sorsby's pseudoinflammatory fundus dystrophy, North Carolina macular dystrophy, and occult macular dystrophy, which can lead to a decrease in visual acuity in both eyes, are discussed. The current pathophysiology, findings, diagnosis, and treatment of these diseases, which are rarely seen in our country, are discussed.

Keywords: Occult macular dystrophy, North Carolina s macular dystrophy, Sorsby s fundus dystrophy.

Sorsby'nin Psödoinflamatuvar Fundus Distrofisi

İlk olarak 1949'da Sorsby ve Mason tarafından bilateral santal görme keskinliği kaybı saptanan 5 ailede tanımlanmıştır.^[1] Herediter hemorajik makula distrofisi olarakta bilinen Sorsby'nin psödoinflamatuvar fundus distrofisi (SPFD) otozomal dominant kalıtım gösteren ve prevalansı 1/220000 olan progresif bir makulopatidir. 4.-6. dekadlarda bilateral santral görmede azalma ve niktalopi ile ortaya çıkar.^[2]

1994'te yapılan bir genetik çalışma, SPFD'nin kromozom 22q13 lokasyonundaki metaloproteinaz 3 doku inhibitör (TIMP 3) genindeki mutasyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir.^[3] Bruch membranı ve koryokapillarisin fonksiyonları için sağlıklı bir ekstrasellüler matriks metabolizması gereklidir. Bu metabolizma serin, sistein ve matriks metaloproteinazlarını içeren proteazlar ile RPE ve koroidal endotel hücrelerden salınan metaloproteinaz doku inhibitörlerini (TIMP) içeren proteaz inhibitörleri arasındaki denge ile sağlanır. TIMP-3 mutasyonlarının ve bu mutasyonlardan en bilineni olan Ser181Cys'in bu dengeyi bozduğuna inanılmaktadır. Bu mutant TIMP-3 proteinin birikmesi ile kalınlaşmış Bruch membranına ve gecikmiş koryokapillaris perfüzyonuna yol açar. Ayrıca yapılan çalışmalarda TIMP-3'ün vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) VEGF Reseptör 2'ye bağlanmasını bloke ederek anjiyogenezi kısmen inhibe ettiği belirlenmiştir. Bu da SPFD'de gelişen neovaskularizasyonu açıklamaktadır.^[4-8]

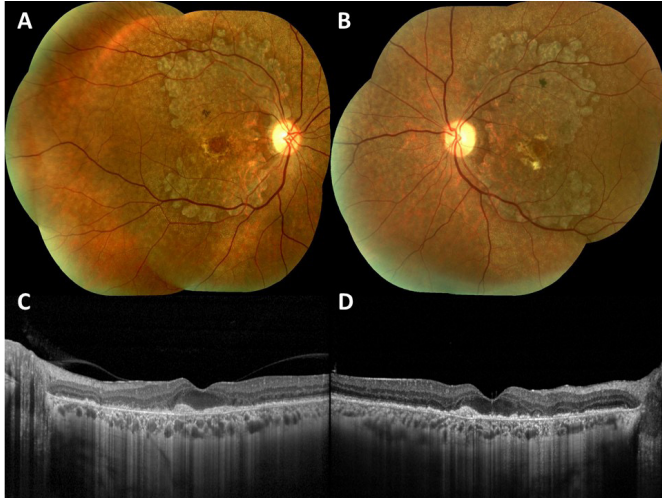
Hastalığın yaşa bağlı makula dejeneresansı (YBMD) ile klinik ve fizyopatolojik olarak birçok benzerliği vardır. Başlangıç bulgusu makulada drusen benzeri beyaz-sarı, konfluen depozitlerdir. Histopatolojik çalışmalar bu depozitlerin bazal membran ile RPE arasında ve Bruch membranının iç kollajenöz tabakalarında lipid birikimleri olduğunu göstermiştir. Bu lipid birikimleri Bruch membranının iç kısmının kalınlaşmasına, koryokapillaris ve RPE hücrelerinde hasara sebep olmaktadır. Zamanla makulada koroidal neovasküler membran (KNVM) gelişir. İleri evrede ise KNVM'e ikincil gelişen hemorajik ya da eksudatif makulopati sonrası subretinal pigmenter diskiform skarlaşma, coğrafik atrofi ve ileri derecede görme kaybı izlenir. Bu skarlaşma retina periferine kadar ilerleyebilir. (Resim 1) Angioid streakte hastalığa eşlik edebilir.^[2,7]

OCT'de erken dönemde makulada Bruch membranında hiperreflektif lipid birikimler, subretinal neovasküler membran, ileri evrede ise skar ya da atrofi izlenir. Fundus fluorescein anjiyografide (FFA) koryokapillaris dolumunda gecikme ve KNVM görülebilir. Elektrokülografi (EOG) ve elektroretinografi (ERG) genellikle normaldir. Hastalığın ileri evresinde ERG'de rod duyarlılığında azalma ve b dalgasında depresyon izlenir.^[2,7]

Sorsby'nin Fundus Distrofisi, YBMD ile kolayca karıştırılabilir. YBMD düşündüğümüz bir hastada genç yasta başlangıç, ailede görme kaybı hikayesi, gecikmiş koroid dolumu ve ektramaküler

koryoretinal hastalıkta SPFD akılda tutulmalıdır. YBMD'nin aksine, SPFD'de ileri safhada skarlaşma retina periferine kadar ilerleyebileceğinden periferik görme etkilenir.

Tedavide Jacobson ve ark. erken evredeki gece körlüğünün fotoreseptörlerdeki A vitamini eksikliğine bağlı olduğunu öne sürmüş ve ağızdan verilen günlük 50.000 IU A vitamininin gece körlüğü semptomlarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir.^[8] KNVM gelişen hastalarda lazer fotokoagülasyon, sistemik ve periorbital steroid, tek başına fotodinamik terapi ya da intravitreal triamsinolon asetonid ile kombine fotodinamik tedavi, intravitreal anti-VEGF denemisi ve bazı hastalarda görme keskinliğinde iyileşme izlenmiştir.^[2]



Resim 1. Her iki gözde Sorsby'nin psödoinflamatuvar fundus distrofisine bağlı ileri evrede gelişen, retina periferine kadar ilerleyen coğrafik atrofi. (A-B) OCT'de makulada hiperreflektif lipid birikimler izlenmektedir. (C-D) (Prof. Dr. Serra Arf'ın arşivinden)

Kuzey Carolina Maküla Distrofisi

Kuzey Carolina maküler distrofisi (KCMD), doğumda mevcut olan ve nadiren ilerleyen otozomal dominant kalıtmımlı santral makula distrofisidir. İlk olarak Kuzey Carolina'da İrlanda'dan göç etmiş üç kardeşte saptandı.^[9,10] Hastalık tanımlandıktan sonra birçok farklı ülkeden, farklı etnik gruplardan yeni olgular bildirilmiştir.^[11]

KCMD yüksek penetrasyonlu otozomal dominant bir hastalıktır. KCMD'de etken gen henüz tanımlanmamakla birlikte 6. kromozomun 6q14-q16.2 lokusundaki MCDR1 geni ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu lokus, çok nadir görülen bir diğer gelişimsel maküler distrofi olan ilerleyici bifokal koryoretinal distrofi ile benzer lokusla örtüşmektedir. Bununla birlikte, PROM1 (4p15) ve MCDR3 (5p13-p15'teki bir lokusa bağlı) mutasyonlarından kaynaklanan başka formlar bildirilmiştir. KCMD'nin sensörinöral sağırılık kromozomu 14q ile de eşleştiği saptanmıştır.^[12-15]

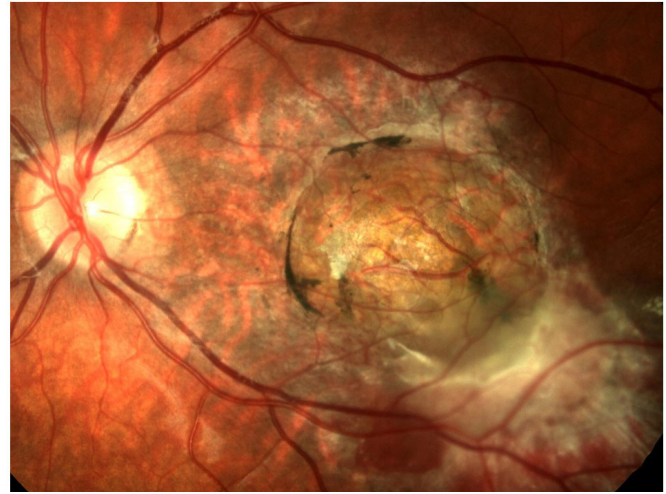
Klinik bulgulara göre evreleme yapılmıştır. Evre I'de, santral makulada RPE seviyesinde çok sayıda küçük drusen benzeri depozitler bulunur. Evre II'de, pigment değişiklikleri veya RPE atrofisi, diskiform skar veya neovaskülarizasyonun geliştiği santral konfluent drusen bulunur. Evre III, lezyon sınırında hiperpigmentasyon ve beyaz fibröz halkaya sahip, yanlışlıkla 'maküler kolobom' olarak adlandırılabilen makulada geniş, oval koryoretinal atrofi ile karakterizedir.^[16] (Resim 2) Tüm retina tabakalarının yanı sıra derin koroid dokusunu da etkileyen santral krater benze-

ri lezyon tipik bulgudur. Ciddi görünen maküler lezyona rağmen, görsel prognoz iyidir ve hastalık ilerlemez. Evre I ve II hastalarında görme keskinliği genellikle normaldir, ancak evre III hastalıkta belirgin santral görme kaybı vardır. Görme keskinliği genellikle 20/40 ile 20/200 arasında değişmekle birlikte ortalama 20/50 civarındadır. Renkli görme korunmuştur.^[16-18]

Evre I'de görülen drusen benzeri birikintiler, fundus otofloresan görüntülemeye hiperfloresanstır. ERG paterni Evre I ve II'de genellikle normaldir, ancak maküler atrofi olduğunda anormaldir. Normal periferik alan ve normal tam alan ERG'nin bulunması retinal disfonksiyonun maküler bölge ile sınırlı olduğunu göstermektedir. EOG normaldir veya hafifçe azalmış Arden oranı gösterir.

Konjenital toksoplazmoziste görülebilen bilateral koryoretinal skar nedeniyle ayırıcı tanı yapılmalıdır. Aile hikayesi sorgulanmalı, aile üyelerinin görme keskinliği normal olsa bile ayırıcı tanı için muayene edilmelidirler.

Tedavide eğer KNVM gelişti ise anti-VEGF enjeksiyonlarına iyi yanıt vermektedir.^[19]



Resim 2. Evre III Kuzey Carolina maküler distrofisi. Lezyon sınırında hiperpigmentasyon ve fibröz halkaya sahip olup geniş, santral krater benzeri koryoretinal atrofi izlenmektedir.

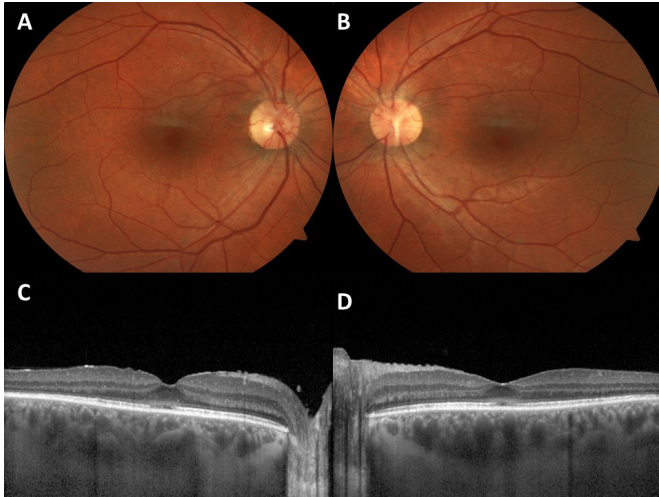
Okült Maküla Distrofisi

İlk olarak 1989'da Miyake ve ark. tarafından aynı ailenin iki jenerasyonuna ait 3 hastada tanımlanan okült makula distrofisi (OMD) her iki gözde ilerleyici görme kaybı ile seyreden kalıtsal makula distrofisidir.^[20] Maküler bir hastalık olmasına rağmen fundus görünümü, FFA, tüm alan elektroretinogram ve görsel uyartılmış potansiyel normal olduğu için gizli (okült) olarak adlandırılmıştır. (Resim 3) Bugüne kadar literatürde 71 hasta bildirilmiştir. Hastalığın görülme yaşı 6-81 yaş kadar geniş bir aralıkta değişmektedir. Kalıtsal olmasına rağmen, genetik olarak heterojen bir hastalıktır. Otozomal dominant ya da sporadik gelebilir.^[21,22] 2010 yılında yapılan bir genetik çalışmada, baskın kalıtım paternleri olan iki OMD ailesinde, kromozom 8'in kısa kolunda bulunan retinitis pigmentosa 1 benzeri 1 (RP1L1) geninde mutasyon saptandı. Bu mutasyona sahip olgular aynı klinik özelliklere ve OKT görüntülerine sahipti. RP1L1 geni otozomal dominant retinitis pigmentozanın % 5-10'undan sorumlu olan retinitis pigmentosa 1 (RP1) geni ile ortak aileden türetilen bir genidir.^[23]

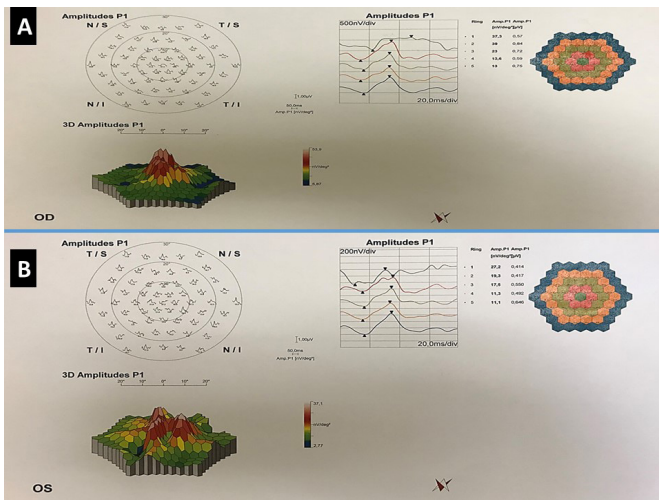
Hastalarda FFA bulguları ve tüm alan ERG tetkiki normal olmakla beraber merkezi retina tetkikleri olan fokal maküler ERG

ve multifokal ERG (mfERG) sonuçları belirgin şekilde düşüktür. (Resim 4) Santral retina duyarlılığını ölçen mikropereometri testinde kon sensitivitesinde azalma, skotom ve fiksasyon kayıpları tespit edilebilir.[24,25] Birçok yayında SD-OKT'de foveada belirgin fotoreseptör hasarı, fovea kalınlığında azalma ve fotoreseptör elipsoid zonda bozulma görülebildiği gibi bazen hiç değişiklik göstermeyebilir. SD-OKT ile tespit edilen fotoreseptör tabakasındaki bozulma, görme keskinliği ve hastalığın ilerleyişi arasında da bir korelasyon olduğu gösterilmiştir.[26] Fundus otofloresans (FOF) görüntülemeye OMD'li çoğu hastada retina pigment epitelinde hasar olmadığından belirgin bir anormallik gözlenmezken az sayıda hastada OS-RPE bandında hasara bağlı santral hiperfloresans görülebilir.[27]

OMD tanısı zorluklara sahip olsada açıklanamayan görme kayıplarında ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Optik nöropati, ambliopi, santral patolojiler, psikolojik hastalıklarla ayırıcı tanıda fokal ya da multifokal ERG önemli rol oynar. İnkomplet konjenital durağan gece körlüğü ya da kon distrofilerinde de fundus bulguları normal olup görme keskinliği azalabilir. Ancak bu distrofilerde tam alan kon ERG testi anormaldir.



Resim 3. Okult makula distrofi tanısı alan bir olgunun her iki göz fundus muayenesi normal olup (A-B) OCT'de her iki göz makulada yüzey düzensizliği ve epiretinal membran izlenmektedir. (C-D) (Prof. Dr. Serra Arf'ın arşivinden)



Resim 4. Resim 3'teki olgunun multifokal ERG incelemesinde sol gözde daha belirgin olmakla birlikte her iki gözde santral cevabın azaldığı gözlenmektedir. (A-B) (Prof. Dr. Serra Arf'ın arşivinden)

Kaynaklar

- 1- Sorsby A, Joll MME. A fundus dystrophy with unusual features. *British J of Ophthalmol.* 1949;33(2):67-97.
- 2- Christensen DRG, Brown FE, Cree AJ, Ratnayaka JA, Lotery AJ. Sorsby fundus dystrophy - A review of pathology and disease mechanisms. *Exp Eye Res.* 2017; 165:35-46.
- 3- Apte SS, Mattei MG, Olsen BR. Cloning of the cDNA encoding human tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP-3) and mapping of the TIMP3 gene to chromosome 22. *Genomics.* 1994;19(1):86-90.
- 4- Weber BH, Vogt G, Wolz W, Ives EJ, Ewing CC. Sorsby's fundus dystrophy is genetically linked to chromosome 22q13-qter. *Nat Genet.* 1994;7(2):158-161.
- 5- Michaelides M, Hunt DM, Moore AT. The genetics of inherited macular dystrophies. *J Med Genet.* 2003;40(9):641-50.
- 6- Felbor U, Suvanto EA, Forsius HR, Eriksson AW, Weber BH. Autosomal recessive Sorsby fundus dystrophy revisited: molecular evidence for dominant inheritance. *Am J Hum Genet.* 1997;60(1):57-62.
- 7- Arvas S. Lokalize Koroid Distrofileri. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics.* 2009;2(1):43-6.
- 8- Jacobson SG, Cideciyan AV, Regunath G, Rodriguez FJ, Vandenberg K, Sheffield VC, et al. Night blindness in Sorsby's Fundus dystrophy reversed by vitamin A. *Nat Genet* 1995;11(1):27-32.
- 9- Lefler WH, Wadsworth JA, Sidbury JB Jr. Hereditary macular degeneration and amino-aciduria. *Am J Ophthalmol* 1971;71(1 Pt 2):224-30.
- 10- Frank HR, Landers MB III, Williams RJ, Sidbury JB. A new dominant progressive foveal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1974;78(6):903-16.
- 11- Gass JDM. *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: Diagnosis and Treatment*, 3rd ed. St. Louis (MO): C.V. Mosby Co.; 1987. p. 98-100.
- 12- Small KW. North Carolina macular dystrophy: Clinical features, genealogy, and genetic linkage analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1998;96:925-61.
- 13- Small KW. North Carolina macular dystrophy: In: Traboulsi EI, editor. *Genetic Diseases of the Eye*. New York (NY):Oxford University Press; 1998. p. 367-71.
- 14- Small KW. North Carolina macular dystrophy is localized to 6q14-q16.2. (Abstract) *Am J Hum Genet* 1992;51(Suppl):A34.
- 15- Small KW, Hermesen V, Gurney N, Fetkenhour CL, Folk JC. North Carolina macular dystrophy and central areolar pigment epithelial dystrophy: One family, one disease. *Arch Ophthalmol* 1992;110(4):515-8.
- 16- Khurana RN, Sun X, Pearson E, Yang Z, Harmon J, Goldberg MF, et al. A Reappraisal of the Clinical Spectrum of North Carolina Macular Dystrophy. *Ophthalmology.* October 2009; 116(10):1976-83.
- 17- Audere M, Rutka K, Inaskina I, Peculis R, Sepetiene S, Valeina S, et al. Genetic linkage studies of a North Carolina macular dystrophy family. *Medicina (Kaunas).* 2016; 52(3):180-6.
- 18- Small KW, DeLuca AP, Whitmore SS, Rosenberg T, Silva-Garcia R, Udar N, et al. North Carolina Macular Dystrophy Is Caused by Dysregulation of the Retinal Transcription Factor PRDM13. *Ophthalmology.* 2016; 123(1):9-28.
- 19- Bakall B, Bryan JS 3rd, Stone EM, Small KW. Choroidal neovascularization in North Carolina Macular Dystrophy responsive to anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retin Cases Brief Rep.* 2018. (Online ahead of print)
- 20- Miyake Y, Ichikawa K, Shiose Y, Kwase Y. Hereditary macular dystrophy without visible fundus abnormality. *Am J Ophthalmol.* 1989;108(3):292-9.
- 21- Sayman Muslubas I, Arf S, Hocaoglu M, Özdemir H, Karaçorlu M. Occult macular dystrophy. *Turk J Ophthalmol* 2016;46(2):91-4.
- 22- Ahn SJ, Cho SI, Ahn J, Park SS, Park KH, Whoo SJ. Clinical and genetic characteristics of Korean occult macular dystrophy patients. *Invest Oph-*

- thalmol Vis Sci. 2013;54(7):4856-63.
- 23- Akahori M, Tsunoda K, Miyake Y, Fukuda Y, Ishiura H, Tsuji S, et al. Dominant mutations in RP1L1 are responsible for occult macular dystrophy. *Am J Hum Genet.* 2010;87(3):424-9.
- 24- Piao CH, Kondo M, Tanikawa A, Terasaki H, Miyake Y. Multifocal electroretinogram in occult macular dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(2):513-7.
- 25- Ahn SJ, Ahn J, Park KH, Woo SJ. Multimodal imaging of occult macular dystrophy. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(7):880-90.
- 26- Park SJ, Woo SJ, Park KH, Hwang JM, Chung H. Morphologic photoreceptor abnormality in occult macular dystrophy on spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(7):3673-9.
- 27- Fujinami K, Tsunoda K, Hanazono G, Shinoda K, Ohde H, Miyake Y. Fundus autofluorescence in autosomal dominant occult macular dystrophy. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(5):597-602.



Doç. Dr. Elif Betül TÜRKOĞLU

1982 yılında Elazığ'da doğdum. 2005 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden birincilikle mezun oldum. 2010 yılında S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde uzmanlık eğitimimi tamamladım. Mecburi hizmetimi Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tamamladıktan sonra 2013'te öğretim görevlisi olarak Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde çalışmaya başladım. Oküler onkoloji üzerine çalışmalarımı yoğunlaştırıp Temmuz 2015-2016 yılları arasında Amerika'da Wills Eye Institute, Ocular Oncology biriminde research fellow olarak çalıştım. Temmuz 2016'da kliniğimde oküler onkoloji birimini kurdum. 2017'de Doçentlik ünvanı aldım. Ekim 2019'da retinoblastom üzerine National Cancer Center, Tokyo'da gözlemci olarak bulundum. Halen AÜTF'de erişkin ve pediatrik oküler onkoloji üzerine çalışmalarımı sürdürmekteyim.