

DERLEME REVIEW

Fakomatözler İle Birlikte Olan Retinopatiler; Patofizyoloji, Bulgular, Tanı ve Tedavi (Von Hippel-Lindau Hastalığı, Tuberoskleroz, Nörofibromatozis)

Retinopathies with Phacomatoses; Pathophysiology, Findings, Diagnosis and Treatment (Von Hippel-Lindau Disease, Tuberous Sclerosis, Neurofibromatosis)

Sedat Ava* / ORCID No: 0000-0001-8856-0528, Seyfettin Erdem* / ORCID No: 0000-0001-5742-1293,

Mine Karahan* / ORCID No: 0000-0002-3591-721X

*Dr. Öğrt. Üyesi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D

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

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Sedat AVA, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Diyarbakır, TÜRKİYE

Tel./Phone: +90 412 248 80 01(4745), E-posta/E-mail: sedatava21@gmail.com

ÖZ

Fakomatozis göz, cilt, nörolojik ve onkolojik belirtilerle karakterize farklı klinik sendromları içeren bir grup hastalıkların (Nörofibromatozis 1 (NF-1), nörofibromatozis 2 (NF-2), Von Hippel Lindau, tuberoskleroz, ataxia telenjektazi ve Sturge weber sendromu) genel adıdır. Hücrelerin anormal büyümesini kontrol eden tümör supresör proteinin kaybı sonucu oluşurlar ve bu hastalıkların çoğunluğu da otozomal dominant (OD) geçmektedirler.

NF-1 en sık görülen fakomatozis tipidir. Kalıtım şekli OD'dir. Bu hastalıkta cilt (cafe au-lait=sütlü kahve lekesi, koltuk altı ve inguinal bölgede çiller), oküler tutulum ve sinir tutulumu (nörofibromlar) görülmektedir. NF-2 de ise NF-1'e ilaveten 8. kranial sinir tutulumu da mevcuttur. Nörofibromatozisin oküler tutulumunda nörofibromlara bağlı propitozis, şaşılık, pulsatil ekzoftalmus, pitozis oluşabilir. İriste hamartomlar (lisch nodülleri), posterior subkapsüler katarakt (NF-2'de daha sık), retinal astrositik hamartomlar ve optik gliom görülebilir. Von hippel lindau hastalığının kalıtım şekli OD'dir. Bu hastalıkta sistemik olarak beyin, spinal kord, böbrek (renal hücreli karsinom, renal kist, feokromasitoma) ve pankreas (pankreatik nöroendokrin tümör, pankreatik kist) tutulumu görülürken oküler tutulum da (retinal hemanjioblastom) görülebilir. Tuberoskleroz ise kalıtım şekli olarak OD geçen, cilt, merkezi sinir sistemi, akciğer, kalp, böbrek dahil olmak üzere birden fazla organı etkileyen ve hamartomlarla karakterize fakomatozis grubundaki bir hastalıktır. Oküler tutulumunda multipl astrositik hamartomlar görülebilir. Sonuç olarak gözde bu lezyonlar görüldüğü zaman hastaların sistemik tutulumların olabileceği düşünülerek multidisipliner yaklaşım ile tedavi etmek gerekir.

Anahtar Kelimeler: Fakomatözler, Nörofibromatozis, Von Hippel-Lindau Hastalığı, Tuberoskleroz

ABSTRACT

Phacomatosis is the general name for a group of diseases (Neurofibromatosis 1 (NF-1), Neurofibromatosis 2 (NF-2), Von Hippel Lindau, tuberous sclerosis, ataxia telangiectasia and Sturge Weber syndrome) that include different clinical syndromes characterized by eye, skin, neurological and oncological symptoms. They are formed as a result of tumor suppressor protein loss, which controls the abnormal growth of cells. Most of these diseases are autosomal dominant.

Neurofibromatosis -1 is the most common type of phacomatosis. autosomal dominant passes. Skin (cafe au-lait = milk coffee stain, armpit, and inguinal freckles), ocular involvement, and nerve involvement (neurofibromas) are seen. In NF-2, in addition to NF-1, 8th cranial nerve involvement is present. In ocular involvement of neurofibromatosis, proptosis, strabismus, pulsatile exophthalmos, ptosis may occur due to neurofibromas. Hamartomas in iris (lisch nodules), posterior subcapsular cataract (more often in NF-2), retinal astrocytic hamartomas and optic glioma can be seen.

Von Hippel Lindau passes autosomal dominant. Brain (cerebellum) spinal cord, renal cell carcinoma, pheochromocytoma, pancreatic neuroendocrine tumors, and renal or pancreatic cysts may occur as systemic involvement. Retinal hemangioblastomas can be seen in ocular involvement. Tuberous sclerosis passes autosomal dominantly. It is a disease in the group of phacomatosis, characterized by hamartomas affecting more than one organ, including the skin, central nervous system, lung, heart, and kidney. Multiple astrocytic hamartomas can be seen in ocular involvement.

In conclusion, when these lesions are seen in the eyes, it is necessary to treat them with a multidisciplinary approach considering that systemic involvement may occur.

Keywords: Phacomatoses, Neurofibromatosis, Von Hippel-Lindau Disease, Tuberous Sclerosis

Fakomatoz

Fakomatozis (Fakomatoz) terimi ilk kez 1920 yılında Van Der Hoeve tarafından tanımlanmıştır.^[1] Fakomatozis göz, cilt, nörolojik ve onkolojik belirtilerle karakterize farklı klinik sendromları içeren bir grup hastalıkların genel adıdır. Bu hastalıkların genellikle OD geçen bir genetik temeli vardır. Knudson hipotezinde; fakomatozisi oluşturan hastalıklarda hücrelerin anormal büyümesini kontrol eden tümör supresör protein kaybına bağlı olarak oluştuğu bildirilmiştir.^[2]

Fakomatozisli hastalarda benign veya malign tümör görülme sıklığı da yüksektir. Fakomatozis hastalık grubunu NF (Von Recklinghausen sendromu), tuberosklerozis (Bourneville sendromu), retinal ve serebellar anjiomatozis (Von Hippel Lindau sendromu), ensefalotrigeminal anjiomatozis (Suturge Weber-Krabbe sendromu), ataxia telenjektazi (Louis-Bar sendromu) ve salkım anjiomatozis (Wyburn-Mason sendromu) oluşturur.

OD olan fakomatozis tipleri; NF-1 ve 2, Tubersklerozis ve Von-hippel lindau hastalığıdır. Otozomal resesif (OR) olan Ataxia-telenjektazidir. Sporadik görülenler ise, Suturge Weber ve Wyburn –Mason'dur.^[2]

Nörofibromatozis

Nörofibromatoz (NF), vücutta birden fazla sistemi etkileyen kalıtsal bir hastalıktır. Hücrel büyüme regülasyonunu etkileyen genetik mutasyondan kaynaklanır. Bu yollardaki bozulma sinir, cilt ve göz gibi vücudun çeşitli kısımlarındaki nöral hücrelerin kontrolsüz çoğalmasına neden olur. Oküler tutulum hastalık için gerekli ve aynı zamanda hastalığın önemli parçasıdır. Oküler tutulumdaki bazı belirtilerin (lisch nodülleri gibi) sadece tanısallığı değil olsa da diğer oküler tutulumlar (glokom, optik sinir gliomları gibi) görmeyi tehdit edebilir.^[3]

Mutasyona uğramış genin konumuna göre nörofibromatozis 2 tipe ayrılır.

Nörofibromatozis-1

Nörofibromatozis-1 (NF-1), Von Recklinghausen sendromu olarak da bilinir. Tek bir gendeki bozukluğun neden olduğu OD geçen bir hastalıktır.^[4] Vakaların %50'si sporadik olabilir.^[5] NF-1 en sık görülen genetik hastalıklardan biridir. Her yıl 1/2500-3500 canlı doğum sıklığında görülmektedir.^[6]

Kromozom 17 üzerinde bulunan NF-1 genindeki bir mutasyon sonucu oluşur. Bu nörofibromin olarak işlevsiz bir baskılayıcı proteine yol açar.^[7] Sonuç olarak da NF-1'de vücutta pleksiform nörofibromlar, lisch nodülleri ve optik sinir gliomu gibi çoklu benign tümörler olarak kendini gösterir.^[8] Hayatın her hangi bir döneminde görülebilir ama genellikle buluş çağında görülmektedir. NF'deki tümörler hızlı yayılım göstermezler. Derideki nörofibromları yüzeysel görülen tümörler iken pleksiform nörofibromlar ise derinin alt bölgesinde veya vücudun derin bölgelerinde görülen tümörlerdir. Nörofibromlar bir veya birden fazla olabilir. Deri nörofibromları nadiren pleksiform nörofibromlar ise daha da nadir olarak malignleşebilir. NF-1 tanı kriterleri 1988'de Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından tanımlanmıştır. NF-1 tanısı için aşağıda listelenen kriterlerden 2 veya daha fazlasının olması gerekir.^[9]

NF-1 için tanı kriterleri

1. Cafe-au-lait macules (sütlü kahve lekeleri): 10 yaşından küçüklerde çapı ≥ 5 mm, 10 yaşından büyüklerde ise ≥ 15 mm kadar olan en az 6 ya da daha fazla lekeler (Resim-1).
2. En az iki tipik nörofibrom veya en az bir pleksiform nörofibroma

3. Koltuk altında veya inguinal bölgede çiller
4. Optik yolda gliom
5. İriste 2 veya daha fazla nodül (lisch nodules)
6. Karakteristik iskelet displazisi (sfenoid kanat displazisi, uzun kemik displazisi)
7. Yukarıdaki kriterlerle teşhis edilen ve etkilenen birinci derece akrabasının olması

* NF-1 tanısı için en az 2 kriter olmalıdır.

NF-1'de en sık 3 klinik bulgu: Cafe au lait (%95-100), çiller (%81) ve lisch nodülleri (%50-90)'dir. Nörofibromlar %15, osseöz lezyonlar %60, optik sinir gliomu %15 oranında görülmektedir.^[10] NF-1 tanısı %95 oranında 8 yaşına kadar konulmaktadır.^[11] Oftalmik belirtiler NF'de tanısallıktır.

NF-1'li hastaların yaklaşık 1/3'ünde değişen şiddette komplikasyonlar görülebilir. Omurga ve beyin tümörleri genellikle iyi huyludur, ancak malign tümörlere dönüşme riski de vardır. Ayrıca NF-1'li çocukların yaklaşık % 60'ında da öğrenme güçlüğü de vardır.^[12]



Resim-1 Cafe-au-lait lekesi

Nörofibromatozis-2

Nörofibromatozis-2 (NF-2) her yıl 1/35.000 canlı doğumda görülen nadir hastalıklardan biridir.^[13] NF-2'nin tanısı beyindeki veya omurgadaki diğer tümörlerle birlikte işitme sinirlerinin (vestibüler schwannomlar) üzerinde veya çevresinde iyi huylu tümörlerin birlikte görülmesi ile konur. Öncelikle yetişkinlerde görülmesine rağmen yapılan retrospektif çalışmalarda çocukluk döneminde veya ergenlik döneminde de semptomların görüldüğü bildirilmiştir.^[14] Yetişkinlerin ilk belirtileri kulak çınlaması veya işitme kaybı görülür iken çocuklarda ise cilt belirtileri, göz belirtileri veya olası lezyonlara sekonder nörolojik bulgular görülebilir.^[15] Kranial ve vertebral bölgelerdeki lezyonların varlığı nörolojik semptomlara, nöbetlere ve/veya periferik nöropatiye neden olur. NF-1'de öğrenme güçlüğü görülür iken NF-2'de pek görülmez.

NF-2, merlin (schwannomin) adı verilen bir protein yapmak için talimat veren NF-2 genindeki mutasyonlar sonucu oluştuğu bildirilmiştir. Bu protein nöronları çevreleyen ve izole eden schwann hücreleri tarafından üretilir. Merlin aynı zamanda tümör baskılayıcı görevi görür. Bu nedenle merlin kaybı schwann hücrelerinin hızla çoğalmasına ve tümörlerin oluşmasına izin verir. Sitogenetik konumu 22 q12.2'dir.^[16] NF-1'e benzer şekilde, OD tarzda kalıtsaldır, ancak sporadik olabilir.^[17]

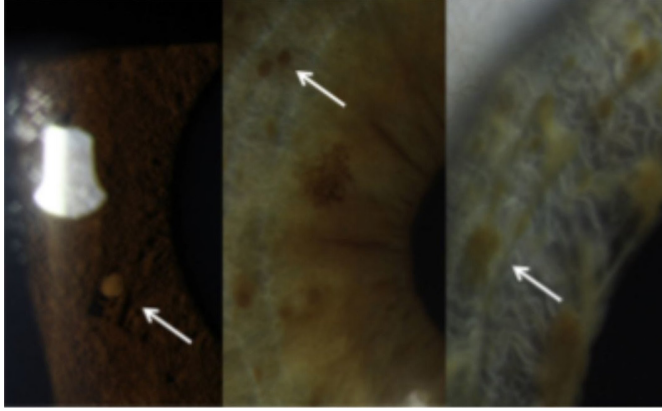
NF-2 için tanı kriterleri; Ulusal Sağlık Enstitüleri (1987) NF-1'e ait kriterlere ilave kriterler; [18]

- Bilateral vestibuler schwannoma (VS)
- Tek taraflı 8. kranial sinir tümörü ve 1. derece akrabada NF-2 olması veya şunlardan 2'sinin olması; menenjiom, gliom, schwannom, juvenil posterior subkapsüler lens opasitesi'dir.

Nörofibromatozis'in İntraoküler bulguları

İris

NF'de iriste hamartomlar görülmektedir. NF'nin ayırt edici özelliği ve teşhis kriterlerindendir. Bunlar lisch nodülleri olarak tanımlanır. Orijini melanositik olan iç hücrelerinin birikimi sonucudur (Resim-2). [19] Çocukluk çağında oluşur. Sayı ve çapı yaşla beraber artar. Genellikle slit lamba ile iristen 2-3 mm yükselmiş nodüllerdir. Kahverengi den sarıya kadar renkli olabilirler. Bu nodüller genellikle bilateraldir, ama bazen de tek taraflı görülebilmektedir. [20]



Resim-2 Lisch nodülleri

Glokom

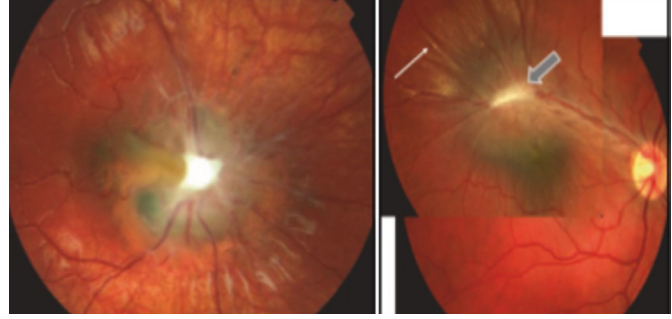
NF-1 hastaların 1/300 ünde görülür. [21] Orbito-fasyal tutulumu olan hastalarda %23-50 oranında olduğu görülmüştür. Glokoma nöröfibromların açıda varlığı ile aköz hümanın drenajının tıkanması sonucu oluştuğu sıklıkla tanımlanan ilk teoridir. Silyer cisimin anormal genişlemesi ile periferik irisin açığı kapatması veya açığı anomalisine neden olması da düşünülen diğer glokom teorileridir. [22]

Lens

Lens opasitesi NF-2'de çocukluk çağında ilk tanı işareti olabilir. NF-2'de tipik olarak posterior veya kortikal katarakt oluşur. Hastaların %60-80'inde görülür. [23]

Retina ve Koroid

Retinal astrositik hamartomlar (RAH) genellikle optik siniri etkileyen iyi huylu tümörlerdir. Genellikle duta benzerler. Tuberokleroz ile bağlantılıdır ama NF'de de görülebilirler. Periferik retinaya uzanabilir ve neovasküler glokom veya retinal dekolmana neden olabilirler. NF hastalarında tarif edilen diğer retinal lezyonlar arasında retina ve retina pigment epitelinin kombine hamartomu (Resim-3) ve retinal kapiller hemanjiomatoz da bulunur. [24] Ayrıca NF hastalarında koroid değişimlerinin de %100 oranda görüldüğü bildirilmiştir. [25]



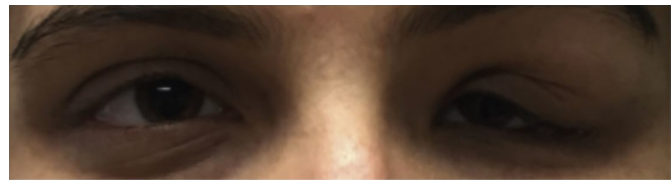
Resim-3 İç retina ve retina pigment epitelyumu (RPE) ve epiretinal membranın kombine hamartomu (kalın ok) dahil olmak üzere nörofibromatoz tip 2'nin oküler belirtileri. Radyal traksiyon strialarını (ince ok)

Optik Gliom

Optik gliom pilositik astrositom olarak sınıflandırılan düşük dereceli tümörlerdendir. NF hastalarının %5-25 oranında erken çocukluk döneminde ortaya çıkar. [25] İyi huylu olmasına rağmen optik sinire baskı uygulayarak ciddi görme kaybına neden olabilir. Optik yolun herhangi bir yerinde oluşabilir. Orbitada optik sinirde optik gliom görüldüğünde tek taraflı proptozis, şaşılık ve vizyon kaybına neden olabilir. [26]

Orbital-Periorbital Plexiform Nörofibrom (OPPN)

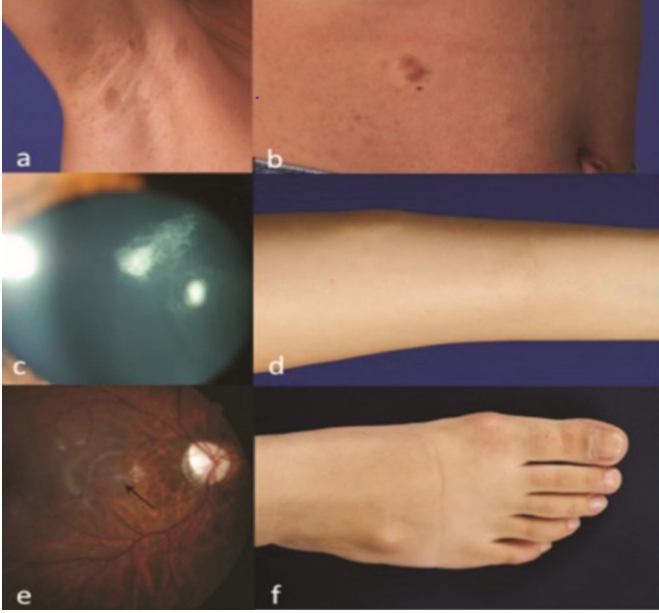
OPPN NF-1 hastalarının en karakteristik bulgulardan biri ve nörofibromatozisin en ayırt edici özelliğidir. Genellikle göz kapağı, orbita ve periorbital alanı içeren tek taraflı bir konjenital tümördür. Çocukluk döneminde hızlı büyür iken ergenlik döneminde yavaşlar. OPPN, NF-1 hastalarının yaklaşık % 10'unu etkiler ve yaklaşık % 10'unda da malignleşme riski taşır. Plexiform nörofibrom histolojik olarak, schwann hücreleri, fibroblastlar ve mast hücrelerinin çoğalması ile oluşur. Bu şişkin kitle üst kapakta oluşursa mekanik pitozise neden olabilir (Resim-4). Eğer orbital, periorbital bölgede oluşursa propitozis veya şaşılığa neden olabilir. Nadiren de konjonktivayı tutabilir. Sfenoid displazisi bulunan hastalarda propitozis ve pulsatil ekzoftalmiye de neden olabilir. [27]



Resim-4 Sol kapakta nörofibroma bağlı S kapak görünümü.

Tedavi

NF hastalarında, multidisipliner bir yaklaşıma (pediatrik oftalmoloji, nöro-oftalmoloji, oküloplastik cerrah, nöro-onkoloji ve genetik ekibine) ihtiyaç vardır (Resim-5). NF tanısı konan her çocukta ambliyopi, glokom veya şaşılık tanısı ve tedavisi için görsel olgunlaşma çağına (7 yaş) kadar her 6 ayda bir düzenli olarak oftalmolojik muayene yapılmalıdır. Oftalmik sorunların erken teşhisi ve tedavisi önemlidir ve genellikle destekleyici yöntemlerle tedavi edilir. Yetişkinlerde ise kozmetik kaygı, vizyon kaybı, hayatı yapıların tutulması ve fonksiyonel kayıp varsa cerrahi tedavi uygulanabilir. Nörofibromlardaki ani büyüme artışı da malign dönüşüm açısından takip edilmelidir. [28]



Resim-5 a-b: Cafe au-lait lekesi; sütlü kahve lekesi c: Posterior subkapsüler katarakt. e: Optik sinir menejioma bağlı optik atrofi ve epiretinal membran d-f: NF-2 plak ve nodüller schwannoma.

Von Hippel -Lindau

Von Hippel-Lindau (VHL) hastalığı, her yıl 1/ 36.000 canlı doğumda görülür.^[29] Hastalık OD geçiş göstermektedir. VHL genindeki mutasyonların sonucunda oküler tutulum ve sistemik tutulum olabilir. Sistemik tutulum olarak beyin (serebellum), spinal kord, renal hücreli karsinom, feokromasitoma, pankreatik nöroendokrin tümörleri görülebilir. Renal veya pankreatik kistler oluşabilir.^[30]

Oküler tutulum olarak VHL'nin kardinal bulgusu retinal hemanjioblastomdur (RH). Bazı yayınlarda RH retinal kapiller anjiom veya retinal anjiom olarak da ifade edilir. Retina veya optik diskteki damarlarda oluşur. Retinal eksüstasyon, fibrozis, vitreus hemorajisi, subretinal hemoraji veya retinal dekolmana neden olarak görme kaybı yapabilir. Tek başına RH görülebilir ancak bununla beraber yaşamı tehdit eden VHL'de görülen diğer sistemik hastalıkları da araştırmak gerekir.^[31]

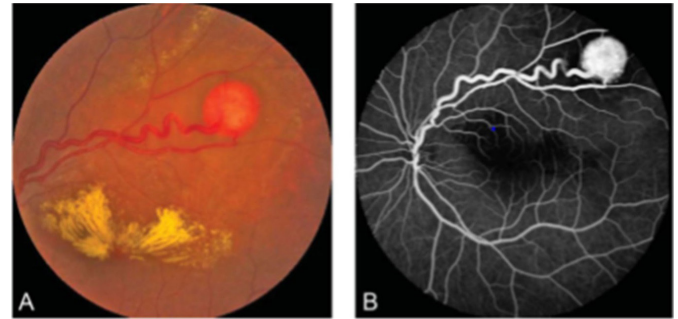
VHL hastalığına, 3. kromozom (3p25-26) üzerinde bulunan VHL tümör baskılayıcı gen ürünündeki (pVHL) mutasyon neden olur. pVHL hücresel düzeyde oksijenin algılamasında önemli rol oynar. pVHL'deki mutasyon proanjiojenik faktörlerin artmasına neden olur. Bu faktörlerinde retina ve santral sinir sistemindeki hemanjioblastomların oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir.^[32] VHL hastalığı ailese geçiş olsa bile bazen aile öyküsü olmadan da oluşabilir.^[33]

VHL için tanı kriterleri;^[34]

Ailede VHL olmadan	Ailede VHL geçmiş olan
-İki veya daha fazla hemanjiyoblastom tek hemanjioblastom ve aşağıdakilerden biri	-Tek hemanjiyoblastom veya aşağıdakilerden ikisi
-Multifokal böbrek kisti	-Renal hücreli karsinom
-Renal hücreli karsinom	-Feokromasitoma
-Feokromositoma	-Pankreatik karsinom
	-Patolojik tanı almış epididimal kistadenom pankreatik veya renal kistler

RH'lar optik diskte (juxtapapiller veya epipapiller RH olarak adlandırılır) veya retinanın başka bir yerinde (extrapapiller RH olarak adlandırılır) ortaya çıkabilir.^[35] Oküler tutulum tek taraflı (yaklaşık %40) veya bilateral (yaklaşık %60) görülebilir. Vakaların %85'inde tümör mid-periferik yerleşimlidir. Yaklaşık %8'i juxtapapiller ve %7'si ise her iki konuma yerleşmiştir.^[36] Tümör sayısı değişkendir. Genellikle birden fazla tümör görülür. Zaman geçtikçe yeni tümör ortaya çıkabilir.

Küçük tümörler beslenme damarı olmadığı için (sapsız) kırmızı bir nokta gibi görünür. Ama tümör büyüdükçe karakteristik beslenme ve boşaltma damarları ortaya çıkar (Resim-6).^[37] Bu da retina ödemi, eksüstasyon ve traksiyona neden olur.



Resim-6 A: Eksüdalı extrapapiller retinal hemanjioblastom. B: Makulanın superiotemporaline yerleşmiştir. Pembe veya portakal renkli, drene edici ve boşaltıcı tortusiteli damarı bulunmaktadır. FFA'da retinal hemanjioblastom erken hiperflöresans, makuladaki eksüdaya bağlı hipoflöresans görülmektedir. Geç dönemde hiperflöresans bölgeden sızıntılar oluşur.

Juxtapapiller tümörler genellikle disk kenarında veya nöral rim'in bir sektöründe yerleşmiş ince dantelli vasküler paternler şeklindedir.

Fundus florescein anjiyografi (FFA) tüm vasküler tümörlerin tanımlanmasına yardımcı olur. Optik koherens tomografi (OCT) juxtapapiller tümörler için yardımcıdır. Burada oluşan maküler ödemi karakterize etmede, epiretinal membranı göstermede yardımcı olur. Ultrasonun B taraması orbital ve koroidal gölgelenme göstermeyen ve orta dereceli yansıma gösteren, solid retinal kitleyi göstermede yardımcı olur.^[38,39]

Görme kaybı makülayı tutan eksüstasyon sonucu olabildiği gibi traksiyonel veya eksüdatif retinal dekolman nedeni ile de olabilir. Yine görme kaybı genişleyen serebellar hemanjioblastom veya intrakranial basınç artışına (KİBAS) ve papilödeme neden olarak veya feokromasitoması veya ciddi hipertansiyon ve hipertansif retinopatiye neden olarak da görme kaybına neden olabilir.

VHL hastalarının yıllık muayeneleri yapılırken sistemik tümörler için de tarama yapılmalıdır. Feokromositoma için plazma veya 24 saatlik idrarda ketokolaminler ve metanefrinleri, renal hücreli karsinom için batın USG veya BT taraması, santral sinir sistemi hemanjioblastomu için beyin ve omurganın MR ile taraması gerekir.

Tedavide termal fotokoagülasyon, kriyoterapi, radyasyon (brakiterapi, external beam), fotodinamik tedavi ve transpupiller termoterapi gibi ablatif tedaviler yer alır. Vitrektomi, traksiyonel veya yırtıklı retina dekolmanında yapılabilir. Fotodinamik tedavi, juxtapapiller lezyonlar için kullanılır.

Tuberosklerozis

Bourneville hastalığı olarak da bilinir. Tuberoskleroz kompleksi (TSK), cilt, merkezi sinir sistemi, kalp, akciğerler ve böbrek

dahil olmak üzere birden fazla organı etkileyen hamartomlarla karakterize multisistemik, OD geçen genetik bir hastalıktır. Hastalık ilk olarak 1862-1863'te Frederick Daniel Von Recklinghausen tarafından tanımlanmıştır. 1908'de H.Vogt, TSK'nın klasik klinik üçlüsü olan yağ bezi adenomu, epileptik nöbetler ve mental geriliği tanımladı. Bu tipik 3 bulgu hastaların 1/3'ünde görülür.^[40-42] Oftalmolojide Ulbright ve ark. tarafından ilk olarak retina ve optik sinir başında yer alan 42 astrositik tümör vakası rapor edildi ve bunların % 57'sinde TSK olduğu saptandı.^[43]

TSK'da, tümör baskılayıcı genlerdeki TSK 1 veya TSK 2'nin mutasyonu sonucunda anormal hamartin ve tuberin proteinlerinin oluşumu söz konusudur. TSK hastalarında, bu proteinlerdeki değişiklikler rafamisin hedef yolunun kalıcı bir aktivasyonuna ve dolayısıyla birden fazla organda hamartom oluşumuna yol açar.^[44] TSK1 mutasyonun fenotipi hafiftir. TSK 2 geni klinik vakaların %90' ını oluşturur. Sitogenetik konumu ise TSK 1'in 9q34 iken TSK 2'nin ise 16p13.3'tür.

TSK her yıl 1/6000-10000 canlı doğumda görülür. Cinsiyetleri ve tüm etnik grupları eşit olarak etkileyebilir. Büyük bir fenotipik değişkenliğe sahip olduğundan dolayı tanı koymak zorlaşabilmektedir.^[45]

Tuberoskleroz için tanı kriterleri, 2012'de ikinci Uluslararası Tuberos Skleroz Kompleksi Konsensus Konferansı'nda gözden geçirildi. Tanı, TSK 1 ve TSK 2 tümör baskılayıcı genlerinin mutasyonu olan genetik ve kutanöz, böbrek, pulmoner, kardiyak ve nörolojik belirtiler gibi klinik kriterlere göre yapılmaktadır.

Major klinik tanı kriterleri: Hipomelanotik makül (3 veya daha fazla ve en az 5 mm çapında) veya anjiyofibrom (3 veya daha fazla), ungual fibrom (2 veya daha fazla), shagreen yaması (Resim-7), multiple retinal astrositik hamartom (RAH), kortikal displazi, subependimal nodül, subependimal dev hücreli astrositom, kardiyak rabdomiyom, lenfanjiioleiomiyomatoz, anjiyomiyolipomlar (2 veya daha fazla).



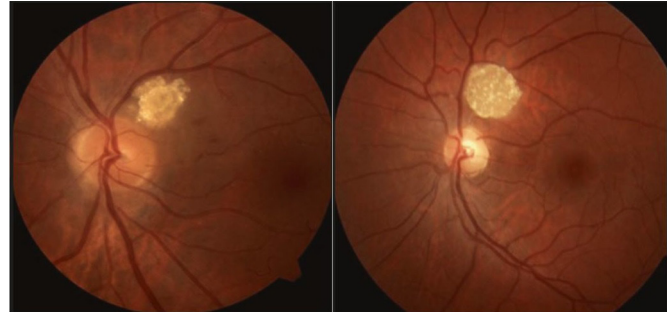
Resim-7 Hipomelanotik makül, Shagreen yaması, Ungual fibrom.

Minör klinik tanı kriterleri: Konfeti cilt lezyonları, dental çukur (3 veya daha fazla), intraoral fibroma (2 veya daha fazla), retinal akromatik yama, multipl böbrek kistleri, böbrek dışı hamartomlar.

Kesin tanı için iki major kriter veya bir major ve iki veya daha fazla minör kriter veya TSK 1 veya TSK 2 mutasyonu gerekir. Olası bir tanı için bir major veya iki veya daha fazla minör kriter gerekir.^[46]

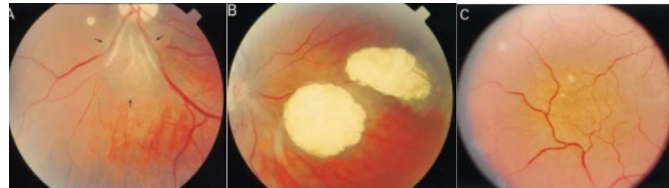
Oküler Belirtiler

TSK ile ilişkili oftalmik özellikler retinal ve retinal olmayanlar olarak ikiye ayrılabilir. TSK'nın retinal lezyonu ilk kez 1921'de Van Der Hoeve tarafından fakom olarak tanımlanmıştır ve bu lezyonlar artık RAH olarak bilinmektedir.^[47] RAH, hastaların% 30 ila% 50'sinde mevcut olabilir. Bebeklik döneminde belirginleşir, bilateral ve multipl olma eğilimindedir. Hastaların çoğunda lezyonlar görme bozukluğuna neden olmaz. RAH genellikle optik diske yakın bir yerde veya optik diskte görülür (Resim 8A-B). Büyük, kalsifiye, nodüler veya dut benzeri kitleler olarak ortaya çıkar.



Resim-8 a-b: RAH (Retinal astrositik hamartom) genellikle optik diske yakın bir yerde veya optik diskte görülür; büyük, kalsifiye, nodüler veya dut benzeri kitleler olarak ortaya çıkar.

Literatürde üç temel morfolojik tip RAH tanımlanmıştır: birincisi; nispeten düz, pürüzsüz, nonkalsifiye, gri, yarı saydam lezyon (Resim 9-A), ikincisi; dut benzeri yüzeyden kabarık, multinodüler, kalsifiye, opak lezyon (Resim 9-B), üçüncüsü ise her ikisinin morfolojik özelliklerine sahip bir geçiş lezyonu şeklindedir. Diğer retina bulguları ise arka kutup ve midperiferde yer alan retina pigment bozukluğuna bağlı olarak hiperpigmente veya hipopigmente (punched out) alanlardır (Resim 9-C).^[48]



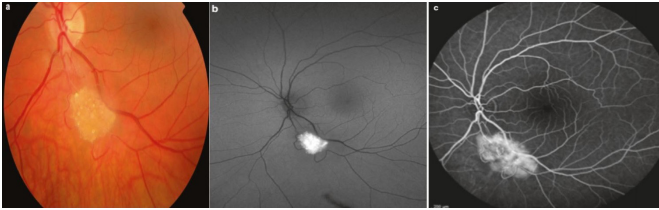
Resim-9 a: Düz, pürüzsüz, nonkalsifiye, gri, yarı saydam RAH b: Dut benzeri yüzeyden kabarık, multinodüler, kalsifiye, opak RAH c: Her ikisinin morfolojik özelliklerine sahip bir geçiş lezyonu şeklinde olup retinanın arka kutup ve midperiferinde yer alan hiper veya hipopigmente alanlar şeklinde RAH.

Agresif davranış potansiyeli az olan RAH benign karakterde bir tümördür. Nadir durumlarda, tümör giderek büyür ve eksüdatif retina dekolmanı, vitreus kanaması ve neovasküler glaukom gibi komplikasyonlara neden olur. Bu vakalar, çocuklarda retinoblastoma taklit edebilir ve seçilmiş vakalarda enükleasyon gerektirebilir.^[49]

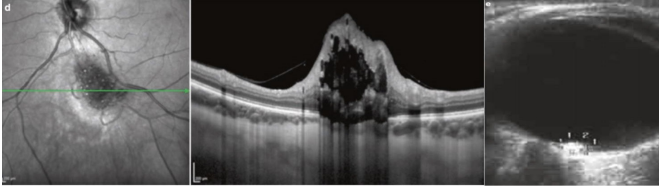
Retinal olmayan bulgulardan, göz kapaklarının anjiyofibromları en sık olmakla birlikte, parolitik şaşılık, iris ve koroid kolobomu izlenebilmektedir.^[50-51]

RAH'ı diğer retinal lezyonlardan ayırmak, sistemik fakomatoz öyküsü olmayan hastalarda daha karmaşık olabilir. Klinik görüntüleme yöntemleri, RAH'ı retina ve koroidin diğer lezyonlarından ayırmada yardımcı olabilir (Resim10- A). Fundus otoflüoresans (FAF), RAH'ı tanımlamak için son derece duyarlıdır ve sıklıkla lezyonda hiperotofloresan gösterir (Resim 10-B). FFA, RAH'da

intrinsik vaskülaritenin değerlendirilmesinde yararlıdır (Resim 10-C). RAH'da sıklıkla küçük intrinsik damarların geniş ağları görülür, retinal kapiller hemanjiyom ve retinoblastomun aksine genişlemiş besleyici damar görülmesi beklenmez. FFA bazen lezyonda subretinal sıvıya karşılık gelebilecek geç sızıntıyı ortaya çıkarır. OCT ise bir lezyonun kalınlığı, lezyonun retina içindeki yeri ve vitreoretinal traksiyon olup olmadığı hakkında bilgi verir (Resim 10-D). Ultrasonografi, kalsifikasyonun tanımlanmasında ve lezyonun kalınlığının izlenmesinde yararlıdır (Resim 10-E).^[52]



Resim-10 a: RAH b: Fundus otofloresanda hiperotofloresans c: FFA'da intrinsik vaskülaritenin değerlendirilmesi.



Resim-10 d: OCT lezyonun kalınlığı, retinadaki yeri, vitreotaksiyonu hakkında bilgi verir. e: USG lezyonun kalsifikasyonun tanımlanmasında, kalınlığının izlenmesinde yararlıdır.

Bazen RAH tanısı net değildir ve tanı için biyopsi yapılabilir. RAH'ın retinoblastoma veya melanom gibi malign neoplazmlarla ayırıcı tanısı gerekir, agresif lezyonlarda tanı veya terapötik enükleasyon düşünülebilir.^[53]

RAH tanısı konursa, lazer fotokoagülasyon, fotodinamik tedavi veya eksternal radyoterapi tedavi seçenekleri arasındadır. Son zamanlarda, sistemik astrositom tedavisinde rapamisin hedef sinyal yolunun m(TOR) inhibisyonunu hedef alan ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçların agresif RAH'ın ilerlemesini durdurmada ve RAH kalınlığını azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir.^[54]

TSK, birden fazla organda iyi huylu tümörlerin gelişimi ile ilişkili OD bir hastalıktır. RAH, TSK'nin retinada önemli bir özelliğidir. Yetişkin vakalarda gereksiz enükleasyondan kaçınmak için RAH'ın koroid melanomundan ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Bu hastaları ilk muayene eden hekim, TSK tanısının gözden kaçmasını önlemek amacıyla hastalardan rutin oftalmik muayene istemelidir.

Sonuç

Fakomatözis grubunda yer alan hastalıkların sadece oküler tutulumları olmayıp birçok organ ve dokuları da tutmaktadır. Bu nedenle hastalığın tanısı konulduğunda sistemik olarak hastanın tam vücut muayenesi yapılmalı ve tedavisi ise multidisipliner yaklaşımla olmalıdır.

Kaynaklar

- 1- Somlai J. Phacomatoses In Neuro-Ophthalmology : Springer Cham. 2016; 339-344.
- 2- Kerrison JB. Neuro-ophthalmology of the phacomatoses: Current opinion in ophthalmology. 2000;11(6):413-420.
- 3- Alkatan, HM., Bakry SS, Alabduljabbar MA. Ocular Findings in Neurofibromatosis: In Neurofibromatosis-Current Trends and Future Directions. IntechOpen. 2019.
- 4- Savar A, Cestari DM. Neurofibromatosis type I: genetics and clinical manifestations. Semin Ophthalmol. 2008;23(1):45-51
- 5- Thomann K, Marks E, Adamczyk D. Primary Eyecare in Systemic Disease: 2nd ed. New York: McGraw-Hill. 2001
- 6- Oystreck DT, Morales J, Chaudhry I, Alorainy IA, Elkharnay SM, Pasha TM, et al. Visual loss in orbitofacial neurofibromatosis type 1: Ophthalmology. 2012;119(10): 2168-2173.
- 7- Gutmann DH, Parada LF, Silva AJ, Ratner N. Neurofibromatosis type 1: modeling CNS dysfunction. J Neurosci. 2012;32(41):14087-14093
- 8- Avery RA, Katowitz JA, Fisher MJ, Heidary G, Dombi E, Packer RJ, et al. Orbital/periorbital plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: multidisciplinary recommendations for care. Ophthalmology 2017;124(1):123-132.
- 9- NIH. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. Bethesda, MD, USA, July 13-15, 1987. Neurofibromatosis. 1988;1(3):172-178
- 10- De Schepper S, Boucneau J, Lambert J, Messiaen L, Naeyaert, JM. Pigment cell related manifestations in neurofibromatosis type 1: an overview. Pigment Cell Res. 2005;18(1):13-24
- 11- Abdolrahimzadeh B, Piraino DC, Albanese G, Cruciani, F, Rahimi S. Neurofibromatosis: an update of ophthalmic characteristics and applications of optical coherence tomography. Clin Ophthalmol. 2016;10:851-860
- 12- Ferner RE, Huson SM, Evans DGR. Neurofibromatosis in Clinical Practice: Springer-Verlag, London. 2011.
- 13- Evans DG. Neurofibromatosis 2: In Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH Gene Reviews: University of Washington, Seattle WA. 2011.
- 14- MacCollin M, Mautner VF. The diagnosis and management of neurofibromatosis 2 in childhood: Seminars in Pediatric Neurology. 1998;5(4):243-252.
- 15- Ruggieri M, Praticò AD, Serra A, Maiolino L, Cocuzza S, Di Mauro P, et al. Childhood neurofibromatosis type 2 (NF2) and related disorders: from bench to bedside and biologically targeted therapies. Acta Otorhinolaryngologica Italica. 2016;36(5):345-367.
- 16- Tsang S, Sharma T. Neurofibromatosis. In: Atlas of Inherited Retinal Diseases: Springer, Cham. 2018;209-211.
- 17- Evans D. Medical management of neurofibromatosis: Paediatrics & Child Health. 2011;21(10):459-465
- 18- Evans DG. Neurofibromatosis type 2 (NF2): a clinical and molecular review. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2009;4(4):16.
- 19- Williamson T, Garner A, Moore A. Structure of Lisch nodules in neurofibromatosis type 1: Ophthalmic Paediatrics and Genetics. 1991;12(1):11-17
- 20- Adams E, Stewart K, Borges O, Darling T. Multiple, unilateral Lisch nodules in the absence of other manifestations of neurofibromatosis type 1: Case Reports in Ophthalmological Medicine. 2011;(854784):1-2
- 21- Grant W, Walton D. Distinctive gonioscopic findings in glaucoma due to neurofibromatosis: Archives of Ophthalmology. 1968;79(2):127-134
- 22- Thavikulwat A, Edward D, AlDarrab A, Vajaranant T. Pathophysiology and management of glaucoma associated with phacomatoses: Journal of Neuroscience Research. 2018;97(1):57-69
- 23- Kaiser-Kupfer M. The association of posterior capsular lens opacities with bilateral acoustic neuromas in patients with neurofibromatosis type 2: Archives of Ophthalmology. 1989;107(4):54
- 24- Martin K, Rossi V, Ferrucci S, Pian D. Retinal astrocytic hamartoma: Optometry. 2010;81(5):221-233
- 25- Kinori M, Hodgson N, Zeid J. Ophthalmic manifestations in neurofibromatosis type 1: Survey of Ophthalmology. 2017;63(4):518-533

- 26- Listernick R, Ferner R, Liu G, Gutmann D. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: Controversies and recommendations. *Annals of Neurology*. 2007;61(3):189-198
- 27- Lewis R, Riccardi V. Von Recklinghausen neurofibromatosis: Ophthalmology. 1981;88(4):348-354
- 28- Avery RA, Katowitz JA, Fisher MJ, Heidary G, Dombi E, Packer RJ, et al. Orbital/periorbital plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: Multidisciplinary recommendations for care. *Ophthalmology*. 2017;124(1):123-132
- 29- Maher ER, Iselius L, Yates JR, Littler M, Benjamin C, Harris R, Morton N. Von Hippel-Lindau disease: a genetic study. *J Med Genet*. 1991;28(7):443-447.
- 30- Maher ER, Neumann HPH, Richard S. Von Hippel-Lindau disease: A clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(6):617-623.
- 31- Wiley HE, Krivosic V, Gaudric A, Gorin M B, Shields C, Shields J, et al. Management of retinal hemangioblastoma in Von Hippel-Lindau Disease: *Retina*. 2019;39(12):2254-2263.
- 32- Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis: *Nature*. 1999;399(6733):271-275.
- 33- Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma: *Proc Natl Acad Sci USA*. 1971; 68:820-823.
- 34- Schmid S, Gillesen S, Binet I, Brändle M, Engeler D, Greiner J, et al. Management of von Hippel-Lindau Disease: An Interdisciplinary Review. *Oncol Res Treat*. 2014;37(12):761-771.
- 35- Singh AD, Rundle PA, Rennie I. Retinal vascular tumors: *Ophthalmol Clin North Am*. 2005;18(1):167-176.
- 36- Tsang S, Sharma T. Von Hippel-Lindau Disease. In: *Atlas of Inherited Retinal Diseases*. Springer Cham. 2018;201-203.
- 37- Singh AD, Nouri M, Shields CL, Shields JA, Perez N. Treatment of retinal capillary hemangioma: *Ophthalmology*. 2002;109(10):1799-1806.
- 38- Grigoropoulos VG, Nikolaidis P, Emfietzoglou I, Theodossiadis PG, Theodossiadis GP. Evolution of a juxtapapillary von Hippel-Lindau tumour examined by optical coherence tomography: *Clin Exp Optom*. 2012;95(2):237-240.
- 39- Almeida A, Kaliki S, Shields CL. Autofluorescence of intraocular tumours: *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24(3):222-232.
- 40- Bourneville DM. Sclerose tubereuse der circonvolutions cerebrales: idio-
- tie et epilepsie hemiplegique. *Arch Neurol*. 1880;1:81-91.
- 41- Vogt H. Zur diagnostik der tuberosen sclerose: *Z Erforsch Benhandl Jugendl Schwachsinn*. 1908;2:1-16.
- 42- Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol*. 1998;13:624-8
- 43- Ulbright TM, Fulling KH, Helveston EM. Astrocytic tumors of the retina. Differentiation of sporadic tumors from phakomatosis-associated tumors: *Arch Pathol Lab Med*. 1984;108(2):160-163
- 44- MacKeigan JP, Krueger DA. Differentiating the mTOR inhibitors everolimus and sirolimus in the treatment of tuberous sclerosis complex: *Neuro Oncol*. 2015;17(12):1550-1559
- 45- Sadowski K, Kotulska K, Schwartz RA, Jóźwiak S. Systemic effects of treatment with mTOR inhibitors in tuberous sclerosis complex: a comprehensive review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(4):586-94.
- 46- Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 2013;49 (4):243-254
- 47- Nyboer JH, Robertson DM, Gomez MR. Retinal lesions in tuberous sclerosis: *Arch Ophthalmol*. 1976;94(8):1277-80.
- 48- Lucchese NJ, Goldberg MF. Iris and fundus pigmentary changes in tuberous sclerosis: *J Paediatr Ophthalmol Strabismus*. 1981;18(6):45-6.
- 49- Tomida M, Mitamura Y, Katome T, Eguchi H, Naito T, Harada T. Aggressive retinal astrocytoma associated with tuberous sclerosis: *Clin Ophthalmol*. 2012;6:715-20.
- 50- Van der Hoeve J. Augengeschwultse bei der tuberosen Hirnsklerose (Bourneville): *Albrecht von Graefes Arch Klin Ophthalmol*. 1921;105:880-98
- 51- Robertson DM. Ophthalmic findings. In: Gomez MR, ed. *Tuberous sclerosis complex*. 3rd ed. New York: Oxford University Press. 1999:145-59.
- 52- Semenova E, Veronese C, Ciardella A, Marcheggiani EB, Shah S, De-pablo-Gomez-de-liano L, et al. Multimodality imaging of retinal astrocytoma: *Eur J Ophthalmol*. 2015;25(6):559-64
- 53- Shields JA, Eagle RC, Shields CL, Marr BP. Aggressive retinal astrocytomas in four patients with tuberous sclerosis complex: *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2004;102:139-47;147-148
- 54- Curatolo P, Moavero R. mTOR inhibitors in tuberous sclerosis complex: *Curr Neuropharmacol*. 2012;10(4):404-415



Dr. Öğrt. Üyesi Sedat Ava

Dicle üniversitesi tıp fakültesinden mezun oldum. Dicle üniversitesi Göz kliniğinde uzmanlık eğitimimi tamamladım. Sonrasında Diyarbakır Devlet hastanesi ve Diyarbakır özel Batıgöz hastanesinde çalıştıktan sonra 2019 yılından itibaren Dicle üniversitesi Göz hastalıkları A.D 'da Dr.Öğretim üyesi olarak görev yapmaktayım. Kliniğimizde tıbbi retina ve vitreoretinal cerrahi ile ilgilenmekteyim.