

DERLEME REVIEW

Prematüre Retinopatisi Ayırıcı Tanısı

Differential Diagnosis of Retinopathy of Prematurity

Uğur ACAR *

* Doçent Doktor, Dünya Göz Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 05.11.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 21.11.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Melih Hamdi ÜNAL / Dünya Göz Hastanesi, Tunus Cad. No:28, Kavaklıdere / Ankara

Tel./Phone: +90 532 548 8893 E-posta/E-mail: druguracar@gmail.com ORCID No: 0000-0003-2950-8361

ÖZ

Preterm bebeklerde görülen proliferatif bir vitreoretinopati olan prematüre retinopatisi (ROP); gelişmiş ülkelerde önlenabilir çocukluk dönemi körlüğünün başlıca sebeplerinden birisi haline gelmiştir. Günümüzde, neonatolojideki gelişmeler sayesinde düşük doğum ağırlığına sahip preterm bebeklerin sağkalım oranı artmaktadır. Bu sebeple son dönemlerde ROP insidansında artış görülmektedir. Normal doğum ağırlığına sahip, zamanında doğmuş bazı bebeklerde ROP'takine benzer retina patolojileri görülebilmektedir. Bu derlemede, ailevi eksüdatif vitreoretinopati, persistan fetal vaskülopati, Norrie hastalığı, inkontinentia pigmenti ve osteoporosis psödoglioma gibi ROP ile klinik olarak karıştırılabilecek retinal vasküler hastalıkların ayrıntılı olarak irdelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Prematüre retinopatisi, ROP, ayırıcı tanı, ailevi eksüdatif vitreoretinopati, FEVR, persistan fetal vaskülopati, PFV, norrie hastalığı, inkontinentia pigmenti, osteoporosis psödoglioma sendromu, OPPG.

ABSTRACT

Retinopathy of prematurity (ROP) which is a proliferative vitreoretinopathy is seen in preterm babies has become one of the main causes of preventable childhood blindness in the development countries. Nowadays, the survive rate of the preterm babies who have low birth weight has been increasing thanks to neonatal advances. For this reason, the incidence of ROP has increased in recent times. Similar retinal pathologies to ROP can be seen in the term babies with normal birth weight. In this review, it is aimed to be discussed in detail on the retinal vascular disorders that may be mistaken with ROP clinically such as familial exudative vitreoretinopathy, persistent fetal vasculopathy, Norrie disease, incontinentia pigmenti and osteoporosis pseudoglioma.

Keywords: Retinopathy of prematurity, ROP, differential diagnosis, familial exudative vitreoretinopathy, FEVR, persistent fetal vasculature, PFV, norrie disease, incontinentia pigmenti, osteoporosis pseudoglioma syndrome, OPPG.

1. GİRİŞ

Günümüzde, dünyada 14 milyon çocuğun kör olduğu tahmin edilmektedir.^[1] Gelişmiş ülkelerde serebral görme bozukluğu ve optik sinir anomalileri çocuklardaki körlüğün en yaygın sebebi iken, prematüre retinopatisi (ROP) ve katarakt önlenabilir olan en sık nedenleri oluşturmaktadır. Son zamanlarda, gelişmemiş ülkelerdeki çocuklarda en yaygın körlük nedenleri de (infektif-nütrisyonel korneal opasiteler ve konjenital anomaliler) gelişmiş ülkelere benzerlik göstermektedir.^[1] Retinanın vazoproliferatif bir hastalığı olan ROP, preterm bebeklerin sağkalımındaki artış ile birlikte dünyada önlenabilir çocukluk dönemi körlüğünün başlıca sebebi haline gelmiştir.^[2]

İlk defa “yüksek oksijenasyon ile ilişkili retrolental fibroplazi” olarak tarif edilen ROP'un etyopatogenezi birçok gelişme olmasına rağmen hala tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir.^[3-5] ROP gelişimindeki süreç; retinanın vasküler yapılarındaki duraksama, avasküler retinada neovaskülarizasyon gelişimi, traksiyonel retina dekolmanı ve son olarak da retrolental fibroplazi oluşumudur. Bu patolojik durumların oluşumundaki esas sebep preterm doğum-

dur. Tedavi edilmemiş ROP olguları şaşılık, lökokori, mikroftalmi, ve görme azlığı şikayetleri ile kliniğe başvurmaktadır. Bu klinik bulgu ve semptomlar zamanında doğmuş bir bebekte görüldüğünde ailevi eksüdatif vitreoretinopati, Norrie hastalığı, persistan fetal vaskülopati, inkontinentia pigmenti ve osteoporosis psödoglioma gibi retinal vasküler hastalıklar akla getirilmelidir.^[5]

2. AİLEVİ EKSÜDATİF VİTREORETİNOPATİ (FEVR)

2.1. Giriş

FEVR ilk defa 1969 yılında Criswick ve Schepens tarafından tarif edilmiş, nadir görülen hereditör bir retinal hastalıktır.^[6] Otozomal dominant, otozomal resesif veya X'e bağlı kalıtımla aktarılabilir gibi aile öyküsü olmayan bireyleri de etkileyebilmektedir.^[7] Günümüze kadar FEVR ile ilişkili 5 gen mutasyonu (NDP, FZD4, LRP5, TSPAN12 ve ZNF408) tespit edilmiştir ve bunların 4'ünün retinal angiogeneziste kritik rol oynadığı düşünülen Norrin/Frizzled4 sinyal yolağında önemli genler olduğu gösterilmiştir.^[7]

2.2. FEVR'de Klinik Tanı

FEVR olguları şaşılık, retrolental kitleye bağlı lökokori, görme azlığı ve hatta fitizis bulbi şikayetleri ile genellikle 5 yaşından önce başvurumaktadırlar ve genellikle 18 ay ile 18 yaş arasında tanı almaktadırlar.^[5] FEVR'in en belirgin özelliği periferik retinal avaskülarizasyondur ve çoğunlukla temporal periferde V-şeklinde bir paterne sahiptir.^[8] Klinik özellikleri periferik retinadaki değişikliğin şiddetine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.^[9] Bu değişiklikler avasküler periferik retina, retinal neovaskülarizasyon, makülada çekinti (dragging), subretinal eksudasyon, vitreoretinal traksiyon ve retina dekolmanıdır. FEVR için en önemli klinik özelliklerden birisi de; olgunun zamanında, normal ağırlıklı doğum olmasıdır. Nitekim ROP olgularında görülen vitreoretinal işaretler FEVRdekilerle hemen hemen aynıdır.^[10] John ve ark.^[11] 13 yıl boyunca FEVR sebebiyle kliniklerinde lazer fotokoagülasyon uygulanan pediatrik olguların medikal kayıtlarını geriye dönük incelediklerinde 9'unun prematür doğum öyküsü olduğu ve bu hastaların klinik ve anjiyografik bulgularının FEVR ile uyumlu olduğunu tespit etmişlerdir. Bu nedenle yazarlar daha doğru sınıflandırma yapılması için bazı olgulara ROPER (ROP ve FEVR) denilmesini önermişlerdir. ROP olgularında sıklıkla spontan gerileme görülmesi ve geç dönemde rekürrensler meydana gelmemesi ayrırtanındaki diğer önemli özelliklerdir.^[12]

FEVR ilk defa 1998 yılında Pendergast ve Trese tarafından klinik olarak sınıflandırılmıştır.^[13] Literatürde birbirinden farklı sınıflamalar yer almaktadır. Yakın zamanda Kashani ve ark.^[14] geniş açılı anjiyografiyi de kullanarak FEVR'in klinik bulgularının çeşitliliğini tanımlamamışlar ve mevcut sınıflandırma sistemini güncellemişlerdir (Tablo 1).

Tablo 1. Güncellenmiş FEVR Klinik Evrelemesi

Evre	Tanım
1	Avasküler periferik retina veya anormal intraretinal vaskülarizasyon
1A	Eksuda veya sızıntı yok
1B	Eksuda veya sızıntı var
2	Ekstraretinal vaskülarizasyonlu avasküler periferik retina
2A	Eksuda veya sızıntı yok
2B	Eksuda veya sızıntı var
3	Ekstramaküler retina dekolmanı
3A	Eksuda veya sızıntı yok
3B	Eksuda veya sızıntı var
4	Makülayı içeren retina dekolmanı
4A	Eksuda veya sızıntı yok
4B	Eksuda veya sızıntı var
5	Total retina dekolmanı
5A	Açık huni
5B	Kapalı huni

FEVR'in klinik görünümü ve şiddeti asemptomatik avasküler periferik retinadan görme kaybı ile sonuçlanan total retina dekolmanına kadar değişkenlik göstermektedir. Birinci dereceden akraba olan FEVR olguları, aynı genetik mutasyona bile sahip olsalar birbirlerinden çok farklı klinik tablolar ile başvurabilirler.^[15,16] Kashani ve ark.^[15] FEVR tanılı 17 hastanın asemptomatik 74 akrabasını incelediklerinde, %58 olguyu anjiyografi ile veya klinik olarak Evre 1 veya 2 FEVR, %21 olguyu Evre 3, 4 veya 5 FEVR ile uyumlu olarak tespit etmişlerdir.

2.3. Tedavi

FEVR olgularına uygulanacak tedavi yöntemi hastalığın evresine göre değişmekle birlikte erken tanı ve tedavi ile daha başarılı sonuçlar elde edilmektedir.^[17] Evre 1 olgular düzenli olarak takip edilmelidir. Primer tedavi avasküler retinal alanlara lazer fotokoagülasyon veya kriyoterapi uygulanmasıdır. Evre 4 FEVR olgularında bile başarılı sonuçlar elde edilebilmektedir.^[9] Retina dekolmanı olgularında skeral çökertme veya pars plana vitrektomi teknikleri kullanılmaktadır.^[17] Son zamanlarda retinanın vasküler hastalıklarında sıklıkla uygulanan intravitreal anti vasküler endotelial büyüme faktörünün (anti-VEGF) FEVR olgularında kullanılması ile ilgili yayınlar vaka sunumu düzeyindedir. Norrin/Flizzled4 sinyal yolağındaki duraksamanın anti-VEGF seviyelerinde yükselme ile sonuçlanması bu uygulamanın etkili olabileceğini düşündürmektedir.^[18] Quiram ve ark.^[19] fotokoagülasyon, kriyoterapi ve intravitreal steroid tedavisine rağmen subretinal sıvısı artan 4 FEVR olgusuna intravitreal pegaptanib sodium (Macugen®) uyguladıklarında subretinal sıvı ve vasküler sızıntının gerilediğini gözlemlemişlerdir. Tagami ve ark.^[20] da intravitreal bevacizumab uyguladıkları 36 yaşındaki FEVR'li olguda retinal hemoraji ve neovaskülarizasyonun hızla gerilediğini göstermişlerdir. FEVR olgularına intravitreal anti-VEGF uygulaması konusunda daha geniş vaka serisine sahip çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

3. PERSİSTAN FETAL VASKÜLOPATİ (PFV)

3.1. Giriş

PFV, embriyolojik dönemde bilinmeyen bir sebeple gözün vasküler yapılarının gerilemeden kalması ile kendini gösteren genellikle tek taraflı görülen konjenital bir anomalidir.^[5] Normalde doğum zamanında perfüzyon görülmeyen fetal ve hiyaloid vasküler yapı gerileyerek avasküler hale dönmektedir.^[5] Bu anomali ilk defa Reese tarafından 1955 yılında persistan hiperplastik primer vitreus (PHPV) ismiyle tanımlanmıştır.^[21] Ardından Goldberg bu isimlendirmenin hastalığı tarif etmede yetersiz olduğunu belirterek PFV olarak isimlendirmiştir.^[22]

3.2. Klinik Tanı

PFV, gözün konjenital malformasyonlarından en sık görülenlerinden birisi olup çoğunlukla tek taraflıdır ve daha çok erkekleri etkilemektedir. Genellikle sistemik ya da ekstraoküler bulgular eşlik etmezken hastalığın klinik spektrumu oldukça geniştir. Sistemik bulguların olmaması Norrie hastalığının ayrırtan tanısında da önemlidir.^[5] PVF'li hastalar genellikle lökokori, şaşılık, mikrofthalmi ve görme azlığı bulguları ile kliniğe başvururlar.^[5,24] Beyaz, vaskülarize retrolental doku varlığı, değişik derecelerde lens opasitesi, mikrofthalmi, merkeze sürüklenmiş siliyer prosesler, ciddi göz içi hemoraji ve retinal katlantı ile karakterizedir. Etkilenen göz yapılarına göre anterior, posterior ve kombine olarak sınıflandırılmaktadır. Anterior tipte, lens arkasındaki membran lens arka kutbuna ilerleyerek katarakta neden olur ve siliyer prosesleri uzatarak merkeze doğru çekmektedir.^[5] Lensin şişmesi sonucu sekonder açı kapanması glokomuna sebep olabilir.^[23] Arka kutup genellikle normaldir ya da önemsiz değişiklikler vardır. Posterior tipte ise, klasik olarak çadır şeklinde retinal katlantı vardır ve hiyaloid arter retinayı lens arkasına doğru çekmiştir. Traksiyonel retina dekolmanı ve makülada distorsiyon nedeniyle görsel beklenti düşüktür. PFV'nin en komplike formu olan kombine tip hem anterior hem de posterior tipin özelliklerini taşımaktadır.^[24] Literatürde hangi formun daha sık görüldüğü ile ilgili ortak görüş bulunmamakla birlikte bazı çalışmalarda kombine tipin bazı çalışmalarda anterior tipin daha sık görüldüğü bildirilmektedir.^[5,25] PFV'nin son dönem

klirik bulguları ROP ile karıştırılabilmektedir. ROP'un bilateral olması, prematür doğum öyküsü ve tipik retinal vaskülopatisi ayrıca tanıda akılda tutulmalıdır.^[26] PFV'nin tanısında ultrasonografi, doppler ultrasonografi, floresein anjiyografi ve bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemlerinin de faydası bulunmaktadır.^[5,24] Ultrasonografinin prenatal dönemde bile tanı koydurucu özelliği olduğu gösterilmiştir.^[27]

3.3. Tedavi

PFV'nin tedavisi genellikle cerrahidir. Amaç; görsel rehabilitasyonu sağlamak olabildiği gibi sekonder glokomu veya pupil bloğunu tedavi etmek de olabilir.^[22] Hafif etkilenen vakalarda erken dönemde uygulanan uygun cerrahi ve iyi bir ambliyopi rehabilitasyonu ile başarılı görsel sonuçlar elde edilebilmektedir.^[5,28,29] Li ve ark.^[30] anterior PFV olgularında lensektomi, vasküler arka kapsülün elektrokoagülasyonu, posterior kapsüloreksis, ön vitrektomi ve göz içi mercek implantasyonu işlemlerini; posterior PFV olgularında ise lensektomi, posterior vitrektomi, retinal fotokoagülasyon, göz içi mercek implantasyonu ve silikon yağı ile endotamponad işlemlerini uygulayarak başarılı anatomik, görsel ve elektrofizyolojik sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir. Fakat PFV'li konjenital katarakt olgularının cerrahisi sırasında ve sonrasında daha sık olarak komplikasyonlara (retina dekolmanı, hifema, göz içi hemoraji, glokom ve görsel aksta sekonder opasifikasyon veya fibrin reaksiyon oluşumu) rastlanıldığı akılda tutulmalıdır.^[31-33]

4. NORRIE HASTALIĞI

4.1. Giriş

Norrie hastalığı doğum anında her iki gözde şiddetli vitreoretinal displazi ile karşımıza çıkan, çok nadir görülen X'e bağlı resesif geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır.^[5,34] Norrie hastalığında X kromozomunda bulunan NDP (Norrie's disease protein) geninde gerçekleşen mutasyon sonucunda normal retina gelişimi için gerekli olan Wnt yolağında önemli rol oynayan Norrin proteini hasarı gelişmektedir. İlk defa 1927 yılında Norrie tarafından tanımlanmıştır.^[35] İlk dönemlerde retinablastoma benzerliğinden dolayı psödoglioma (fibrovasküler kitle) olarak isimlendirilmiştir.^[5]

4.2. Klinik Tanı

Norrie hastalığına sahip çocuklar nöroretinadaki ciddi dejeneratif ve proliferatif değişiklikler sebebiyle genellikle erken postnatal dönemde iki taraflı körlük ve fitizis bulbi ile kliniğe başvurmaktadırlar.^[36] Hastalık X'e bağlı resesif geçiş gösterdiği için bu hastalıktan erkekler etkilenmektedir. Norrin proteini retina dışında kohlea ve merkezi sinir sisteminde de yer aldığı için bu hastalarda mental retardasyon, sağırılık ve periferik vasküler hastalıklar gibi sistemik bulgular da sıklıkla eşlik etmektedir.^[5,36-38] Erken yaşta nistagmus ve lökokori şikayetleri ile kliniğe getirilen bebeklerde korneal opasite, iris atrofisi, sineşi, glokom, buftalmus veya mikroftalmi ve vitreus hemorajisi, retina dekolmanı gibi bulgulara rastlanabilmektedir.^[5,38] Diğer tüm retrolental fibrovasküler kitle ve retina dekolmanı olgularında olduğu gibi lensin öne doğru yer değiştirmesiyle ön kamara sığlaşmaktadır. ROP'ta da etkilenme iki taraflı olmasına rağmen ROP olgularının prematür olması ve periferik retinanın avasküler olması ayırıcı tanıda önemlidir. Norrie hastalığındaki retinal değişiklikler daha çok "displastik" olarak tariflenmektedir ve sistemik hastalıkların eşlik etmesi ayırıcı tanıda önemlidir. NDP genindeki bazı mutasyonlar FEVR ile sonuçlanabildiği için ayırıcı tanıda akla getirilmelidir.^[39] Zamanında doğmuş bir hastada periferik retinal avaskülarizasyon FEVR için en önemli klinik bulgudur.

4.3. Tedavi

Norrie hastalığının sonuçları çok ağır ve harap edicidir, etkin bir tedavisi bulunmamaktadır.^[40] Ameliyat sonrası, hastanın ışık hissine sahip olması başarı olarak kabul edilmektedir. Warburg^[41] 130 Norrie hastasının 3 aylık yaşa eriştiklerinde sadece 8'inin (%6) ışık hissini kaybetmediklerini tespit etmiştir. Todorich ve ark.^[42] Norrie hastalığı nedeniyle her iki gözünde kapalı huni retina dekolmanı olan infanta uyguladıkları tek aşamalı cerrahi (translimbal iridektomi, lensektomi, kapsülektemi, vitrektomi ve retrolental membranların diseksiyonu) ile anatomik başarı ve ışık takibi sonucuna ulaşabildiklerini göstermişlerdir. Walsh ve ark.^[40] 1 yaşından önce vitrektomi uyguladıkları 14 Norrie hastasının %70'inde en azından ışık hissi düzeyinde görme keskinliği elde edebildiklerini rapor etmişlerdir. Chow ve ark.^[43] prenatal dönemde amniyosentez materyalinden yaptıkları genetik test ile Norrie hastalığı mutasyonu tespit ettikleri ve doğumdan 1 gün sonra genel anestezi altında yapılan muayenesinde avasküler periferik retina görülen infanta argon lazer fotokoagülasyon uygulamışlardır. Bu infantın 23 aylık muayenesinde Teller kartı ile her iki gözünde 20/100 seviyesinde görmeye ulaştıklarını rapor etmişlerdir. Fakat Drenser ve ark.^[44] tarif edilen bu olgunun FEVR olgusu olduğu yönünde görüş bildirmişlerdir.

Prognozu bu kadar kötü olan Norrie hastalığını sınırlandırmak için bu hastalığa sahip bireylere mutlaka genetik danışmanlık hizmeti verilmelidir.^[5] Norrie hastalığı tanısı konulduktan sonra göz doktoru, odyolog ve psikiyatri birimlerinin birlikte çalışması gerekmektedir.^[5]

5. İNKONTİNENTİA PİGMENTİ

5.1. Giriş

İnkontinentia Pigmenti (İP) cilt lezyonları, retina patolojileri, merkezi sinir sistemi anomalileri ve diş problemleri ile karakterize çok nadir görülen X'e bağlı dominant geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır.^[5,45] Bloch-Sulzberger Sendromu olarak da biline İP insidansı yaklaşık 40.000 de 1'dir. Hastalığa sebep olan NEMO (nuclear factor-κB essential modulator) gen mutasyonu ve ekzon delesyonları erkeklerde genelde ölümcül seyrettiği için İP hastalığı kadınlarda görülmektedir.^[45-47]

5.2. Klinik Tanı

Ektoderm kaynaklı yapıları etkileyen multisistemik bir hastalık olan İP'deki cilt lezyonları tanı koydurucu özelliktedir. Doğumda ya da doğum sonrası birkaç hafta içinde başlayan bu lezyonlar birbirine takip eden 4 aşamaya sahiptir. Eritematöz veziküller zamanla verrüköz lezyonlara ardından hiperpigmente ve son olarak da hipopigmente skarlara dönüşüm göstermektedir.^[5,46] Diş problemleri; dişlerin kısmi veya tam yokluğu, gelişimde gerilik ve farklı şekil bozuklukları ile kendisini gösterebilmektedir.^[5,46] Merkezi sinir sistemi tutulumu olan hastalarda konvülsyonlar, mental retardasyon ve serebral palsi görülmektedir.^[5,46]

İP hastalarının yaklaşık üçte birinde göz patolojisi bulunmaktadır ve bunların çoğu retinayı ilgilendirmektedir.^[5,45-50] Hastalar görme azlığı, şaşılık, nistagmus ve mikroftalmi gibi oküler şikayetlerle kliniklere başvurabilirler.^[47] Hastaların oftalmolojik muayenelerinde korneal değişiklikler, konjonktival pigmentasyon, katarakt, optik atrofi, retinada anormal pigmentasyon, periferik retinada avasküler alanlar ve iskemiye sekonder gelişen neovaskülarizasyonun neden olduğu eksudasyon, hemoraji ve eksüdatif veya traksiyonel retina dekolmanları izlenebilmektedir. İP hastalarında ROP'ta olduğu gibi periferik retinada vasküler anormallikler ön planda olsa da İP'de ilave ekstraoküler bulguların olması,

Tablo 2. ROP ayırıcı tanısında akla getirilmesi gereken hastalıklar

Hastalık	Retina Bulgusu	Sistemik Bulgular	Tutulum	Cinsiyet
ROP	Periferik retinal avaskülarizasyon	Yok	Bilateral	Eşit
FEVR	Periferik retinal avaskülarizasyon	Yok	Bilateral	Eşit
PFV	Retinal katlantı	Yok	Unilateral	Erkek
Norrie	Displastik retina	Mental retardasyon, sağırılık	Bilateral	Erkek
İP	Periferik retinal avaskülarizasyon, neovaskülarizasyon, eksuda, retina dekolmanı	Cilt lezyonları, Merkezi sinir sistemi anomalileri, Diş problemleri	Bilateral	Kadın
OPPG	Retrolental fibrovasküler doku, retina dekolmanı	Mental retardasyon, boy kısalığı, spontan kemik kırıkları	Bilateral	Eşit

ROP; Prematüre Retinopatisi, FEVR; Ailevi Eksüdatif Retinopati, PVE; Persistan Fetal Vaskülopati, İP; İnkontinentia Pigmenti, OPPG; Osteoporozis Psödoglioma

genetik bir hastalık olduğu için pozitif aile öyküsünün olabilmesi ve prematür doğum öyküsünün olmaması ayırıcı tanıda yardımcıdır. Ayrıca İP olgularındaki retina bulguları genellikle asimmetrik seyretmektedir.^[50]

5.3. Tedavi

Multisistem bir hastalık olması sebebiyle İP hastalarının dermatolog, nörolog, diş hekimi ve göz hekimlerinin takibinde olması gerekmektedir. İP hastalarının periyodik oftalmolojik muayenelerinin yapılması retina hastalıklarının erken tespit edilmesi açısından önemlidir. ROP'da olduğu gibi retinal avasküler alanlara erken dönemde lazer fotokoagülasyon ya da kriyoterapi uygulanması altın standart tedavi yöntemidir.^[5,48,51] Shah ve ark.^[52] ciddi proliferatif retinopati bulguları olan iki İP hastasına uyguladıkları intravitreal anti-VEGF ile olumlu sonuç elde ettiklerini rapor etmişlerdir.

6. OSTEOPOROZİS PSÖDOGLİOMA SENDROMU (OPPG)

6.1. Giriş

OPPG; osteosit ve retina hücrelerinde bulunan LRP 5 (lipoprotein receptor-related protein 5) genindeki mutasyon nedeniyle çocukluk döneminde osteoporoz ve her iki gözde körlükle sonuçlanan çok nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır.^[5,53] İnsidansı 1 / 2.000.000'dir.^[5] LRP5 geninin özellikle retinal vasküler yapılar olmak üzere göz gelişiminde ve Wnt yolağında önemli rol oynadığı bilinmektedir.^[54] Hastalık doğuştan, bebeklik ya da erken çocukluk döneminde ortaya çıkmaktadır.

6.2. Klinik Tanı

OPPG hastalarının göz bulguları FEVR ve Norrie hastalığındaki bulgulara benzemektedir.^[54] Hastalarda mikroftalmi, retinal hipovaskülarizasyon, retrolental fibrovasküler doku (psödoglioma) ve retina dekolmanı tespit edilebilmektedir.^[5,54] Hastalık ilerledikçe korneal opasite ve katarakt, son evrelerde ise fitizis bulbi görülür.^[5]

Ebeveynler çocuklarındaki görme azlığı, lökokori, nistagmus ve mikroftalmi şikayetleri ile kliniğe başvururlar. Kemik oluşumunda ve yeniden yapılanmasında da rolü olan LRP 5 genindeki mutasyon sonucu olgularda spontan ya da hafif travmaya bağlı kemik kırıkları görülebilmektedir.^[55] Ayrıca hafif mental retardasyon, boy kısalığı ve bazen mikrosefali de görülebilmektedir.^[5] Bu ekstraoküler bulguların varlığı OPPG'nin ROP ile ayırıcı tanısında önem kazanmaktadır. Ayrıca ROP'daki esas bulgu prematüre doğan bebeklerde görülen periferik retinal avaskülarizasyon iken, OPPG'deki esas bulgu normal doğan bebeklerde görülen fibröz psödogliomadır.

6.3. Tedavi

OPPG'li hastaların tedavisindeki amaç; cerrahi olarak psödog-

liomanın alınması ve retina dekolmanının tedavisidir. Sistemik tedavide altın standart kemiklerin yapısını güçlendirmek için kullanılan bisfosfonatlardır.^[5,56] Ayrıca LRP 5 ve 6 hücre yüzeyi sinyalleme reseptörlerinin inhibitörü olan sklerostinin inhibisyonuyla OPPG'li hayvan modellerinde kemik kütlelerini anlamlı ölçüde arttırıldığını gösteren çalışmalar mevcuttur.^[57,58]

7. SONUÇ

ROP; yenidoğan yoğun bakım hizmetlerinde yaşanan gelişmelerle birlikte günümüzde gelişmiş ülkelerde önlenabilir çocukluk dönemi körlüğünün başlıca sebeplerinden birisi haline gelmiştir. ROP'ta görülen klinik bulgu ve semptomlar zamanında doğmuş çocuklarda da görülebilmektedir. ROP ayırıcı tanısında akla getirilmesi gereken ve yukarıda ayrıntılı olarak bahsedilen bu hastalıklar Tablo 2'de özetlemiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Solebo AL, Teoh L, Rahi J. Epidemiology of blindness in children. Arch Dis Child. 2017;102(9):853-7.
- 2- Shah PK, Prabhu V, Karandikar SS, Ranjan R, Narendran V, Kalpana N. Retinopathy of prematurity: Past, present and future. World J Clin Pediatr. 2016;5(1):35-46.
- 3- Hartnett ME. Advances in understanding and management of retinopathy of prematurity. Surv Ophthalmol. 2017;62(3):257-76.
- 4- Kandasamy Y, Hartley L, Rudd D, Smith R. The association between systemic vascular endothelial growth factor and retinopathy of prematurity in premature infants: a systematic review. Br J Ophthalmol. 2017;101(1):21-4.
- 5- Karth P, Kim Bryan, Shapiro M. Differential Diagnosis and Atypical ROP. Azad R ed; In Textbook Retinopathy of Prematurity, Wolters Kluwer Health (India); 2011.
- 6- Criswick VG, Schepens CL. Familial exudative vitreoretinopathy. Am J Ophthalmol. 1969;68:578-94.
- 7- Gilmour DF. Familial exudative vitreoretinopathy and related retinopathies. Eye (Lond). 2015;29(1):1-14.
- 8- Miyakubo H, Hashimoto K, Miyakubo S. Retinal vascular pattern in familial exudative vitreoretinopathy. Ophthalmology 1984; 91: 1524-30.
- 9- Sızmaz S, Yonekawa Y, T Trese. Familial Exudative Vitreoretinopathy. Turk J Ophthalmol. 2015;45(4):164-8.
- 10- Dickinson JL, Sale MM, Passmore A, FitzGerald LM, Wheatley CM, Burdon KP et al. Mutations in the NDP gene: contribution to Norrie disease, familial exudative vitreoretinopathy and retinopathy of prematurity. Clin Experiment Ophthalmol 2006;34:682-8.
- 11- John VJ, McClintic JJ, Hess DJ, Berrocal AM. Retinopathy of Prematurity Versus Familial Exudative Vitreoretinopathy: Report on Clinical and Angiographic Findings. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2016;47(1):14-9.
- 12- Ranchod TM, Ho LY, Drenser KA, Capone A Jr, Trese MT. Clinical presentation of familial exudative vitreoretinopathy. Ophthalmology. 2011;118:2070-5.
- 13- Pendergast SD, Trese MT. Familial exudative vitreoretinopathy. Results of surgical management. Ophthalmology. 1998;105:1015-23.
- 14- Kashani AH, Brown KT, Chang E, Drenser KA, Capone A, Trese MT. Diversity of retinal vascular anomalies in patients with familial exudative vitreoretinopathy.

hy. *Ophthalmology*. 2014;121:2220-7.

15- Kashani AH, Learned D, Nudleman E, Drenser KA, Capone A, Trese MT. High prevalence of peripheral retinal vascular anomalies in family members of patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology*. 2014;121:262-8.

16- Toomes C, Bottomley HM, Scott S, Mackey DA, Craig JE, Appukuttan B et al. Spectrum and frequency of FZD4 mutations in familial exudative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2083-90.

17- Shukla D, Singh J, Sudheer G, Soman M, John RK, Ramasamy K, Perumal-samy N. Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR). Clinical profile and management. *Ind J Ophthalmol*. 2003;51:323-8.

18- Rattner A, Wang Y, Zhou Y, Williams J, Nathans J. The role of the hypoxia response in shaping retinal vascular development in the absence of Norrin/Frizzled4 signaling. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(12):8614-25.

19- Quiram PA, Drenser KA, Lai MM, Capone A Jr, Trese MT. Treatment of vascularly active familial exudative vitreoretinopathy with pegaptanib sodium (Macugen). *Retina*. 2008;28:8-12.

20- Tagami M, Kusuhara S, Honda S, Tsukahara Y, Negi A. Rapid regression of retinal hemorrhage and neovascularization in a case of familial exudative vitreoretinopathy treated with intravitreal bevacizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(12):1787-9.

21- Reese AB. Persistent hyperplastic primary vitreous. *Am J Ophthalmol*. 1955;40(3):317-31.

22- Goldberg ME. Persistent fetal vasculature (PFV): an integrated interpretation of signs and symptoms associated with persistent hyperplastic primary vitreous (PHPV). LIV Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol*. 1997;124(5):587-626.

23- Spitznas M, Koch F, Pohl S. Ultrastructural pathology of anterior persistent hyperplastic primary vitreous. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990;28:487-96.

24- Hu A, Pei X, Ding X, Li J, Li Y, Liu F, Li Z, et al. Combined Persistent Fetal Vasculature: A Classification Based on High-Resolution B-Mode Ultrasound and Color Doppler Imaging. *Ophthalmology*. 2016;123(1):19-25.

25- Pollard ZF. Persistent hyperplastic primary vitreous: diagnosis, treatment and results. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1997;95:487-549.

26- Shastri BS. Persistent hyperplastic primary vitreous: congenital malformation of the eye. *Clin Exp Ophthalmol*. 2009;37(9):884-90.

27- Esmer AC, Sivriköz TS, Gulec EY, Sezer S, Kalelioglu I, Has R, Yuksel A. Prenatal Diagnosis of Persistent Hyperplastic Primary Vitreous: Report of 2 Cases and Review of the Literature. *J Ultrasound Med*. 2016;35(10):2285-91.

28- Bosjolie A, Ferrone P. Visual outcome in early vitrectomy for posterior persistent fetal vasculature associated with traction retinal detachment. *Retina*. 2015;35(3):570-6.

29- Hunt A, Rowe N, Lam A, Martin F. Outcomes in persistent hyperplastic primary vitreous. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(7):859-63.

30- Li L, Fan DB, Zhao YT, Li Y, Cai FF, Zheng GY. Surgical treatment and visual outcomes of cataract with persistent hyperplastic primary vitreous. *Int J Ophthalmol*. 2017;10(3):391-9.

31- Vasavada AR, Vasavada SA, Bobrova N, Praveen MR, Shah SK, Vasavada VA, et al. Outcomes of pediatric cataract surgery in anterior persistent fetal vasculature. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38(5):849-57.

32- Morrison DG, Wilson ME, Trivedi RH, Lambert SR, Lynn MJ; Infant Aphakia Treatment Study Group. Infant Aphakia Treatment Study: effects of persistent fetal vasculature on outcome at 1 year of age. *J AAPOS*. 2011;15(5):427-31.

33- Kuhli-Hattenbach C, Hofmann C, Wenner Y, Koch F, Kohnen T. Congenital cataract surgery without intraocular lens implantation in persistent fetal vasculature syndrome: Long-term clinical and functional results. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42(5):759-67.

34- Berger W. Molecular dissection of Norrie disease. *Acta Anat (Basel)* 1998;162:95-100.

35- Norrie G. Causes of blindness in children. *Acta Ophthalmol*. 1927;5:357-86.

36- Walsh MK, Drenser KA, Capone A Jr, Trese MT. Early vitrectomy effective for Norrie disease. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(4):456-60.

37- Sudha D, Ganapathy A, Mohan P, Mannan AU, Krishna S, Neriyanuri S, et al. Clinical and genetic analysis of Indian patients with NDP-related retinopathies. *Int Ophthalmol*. 2017[Epub ahead of print]

38- Smith SE, Mullen TE, Graham D, Sims KB, Rehm HL. Norrie disease: extraocular clinical manifestations in 56 patients. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(8):1909-17.

39- Walsh MK, Drenser KA, Capone A Jr, Trese MT. Norrie disease vs familial exudative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(6):819-20.

40- Walsh MK, Drenser KA, Capone A Jr, Trese MT. Early vitrectomy effective for Norrie disease. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(4):456-60.

41- Warburg M. Norrie's disease: a congenital progressive oculo-acousticocerebral degeneration. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1966 (suppl 89):1-47.

42- Todorich B, Thanos A, Yonekawa Y, Capone A Jr. Repair of Total Tractional Retinal Detachment in Norrie Disease: Report of Technique and Successful Surgical Outcome. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;48(3):260-262.

43- Chow CC, Kiernan DF, Chau FY, Blair MP, Ticho BH, Galasso JM, Shapiro MJ. Ophthalmology. Laser photocoagulation at birth prevents blindness in Norrie's disease diagnosed using amniocentesis. 2010;117(12):2402-6.

44- Drenser KA, Walsh MK, Capone A Jr, Trese MT, Luo CK. Preterm treatment of Norrie disease. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1694-5.

45- Swinney CC, Han DP, Karth PA. Incontinentia Pigmenti: A Comprehensive Review and Update. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015;46(6):650-7.

46- Holmström G, Thorén K. Ocular manifestations of incontinentia pigmenti. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78(3):348-53.

47- Huang SY, Chen LJ, Chiu SC. A 7-year-old female child of incontinentia pigmenti presenting with vitreous hemorrhage. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65(6):533-5.

48- O'Doherty M, McCreery K, Green AJ, Tuwiri I, Brosnahan D. Incontinentia pigmenti – Ophthalmological observation of a series of cases and review of the literature. *Br J Ophthalmol* 2011;95:11-6.

49- Carney RG. Incontinentia pigmenti. A world statistical analysis. *Arch Dermatol*. 1976;112(4):535-42.

50- Chen CJ, Han IC, Goldberg ME. Variable expression of retinopathy in a pedigree of patients with incontinentia pigmenti. *Retina*. 2015;35(12):2627-32.

51- Rahi J, Hungerford J. Early diagnosis of the retinopathy of incontinentia pigmenti: successful treatment by cryotherapy. *Br J Ophthalmol* 1990;74:377-9.

52- Shah PK, Bachu S, Narendran V, Kalpana N, David J, Srinivas CR. Intravitreal bevacizumab for incontinentia pigmenti. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2013;50 Online:e52-4.

53- Gong Y, Vikkula M, Boon L, Liu J, Beighton P, Ramesar R, et al. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome, a disorder affecting skeletal strength and vision, is assigned to chromosome region 11q12-13. *Am J Hum Genet*. 1996;59(1):146-51.

54- Huang W, Li Q, Amiry-Moghaddam M, Hokama M, Sardi SH, Nagao M, et al. Critical Endothelial Regulation by LRP5 during Retinal Vascular Development. *PLoS One*. 2016;11(3):e0152833.

55- Streeten EA, Ramirez S, Eliades M, Jaimungal S, Chandrasekaran S, Kathleen R, et al. Fractures on bisphosphonates in osteoporosis pseudoglioma syndrome (OPPG): pQCT shows poor bone density and structure. *Bone*. 2015;77:17-23.

56- Streeten EA, McBride D, Puffenberger E, Hoffman ME, Pollin TI, Donnelly P, et al. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome: description of 9 new cases and beneficial response to bisphosphonates. *Bone*. 2008;43(3):584-90.

57- Kedlaya R, Veera S, Horan DJ, Moss RE, Ayturk UM, Jacobsen CM, et al. Sclerostin inhibition reverses skeletal fragility in an Lrp5-deficient mouse model of OPPG syndrome. *Sci Transl Med*. 2013;5(211):211ra158.

58- Jacobsen CM. Application of anti-Sclerostin therapy in non-osteoporosis disease models. *Bone*. 2017;96:18-23.



Doç. Dr. Uğur ACAR

Tıp eğitimini 1999-2005 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, göz hastalıkları ihtisasını 2005-2010 yılları arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tamamladı. 2010-2013 yılları arasında Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hakkari Şemdinli Devlet Hastanesi ve Kastamonu Dr. Münif İslamoğlu Devlet Hastanesi'nde göz hastalıkları uzmanı olarak çalıştı. 2013-2016 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yardımcı doçent olarak görev yaptı. Ekim 2015 tarihinde Doçent ünvanını aldı. Ocak 2017 tarihinden itibaren Dünya Göz Hastanesi'nde çalışmaktadır. Evli ve iki kız çocuğu babasıdır.